

**Diss. Nr. 4000**

**Zur Kenntnis der sesquiterpenoiden  
Inhaltsstoffe von Hyenanche globosa L.**

**ABHANDLUNG**

zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften  
der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH**

vorgelegt von

**BEAT MÜLLER**

dipl. Ing.-Chem. ETH

geboren am 10. Dezember 1938  
von Unterkulm (Kt. Aargau)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. D. Arigoni, Referent

Prof. Dr. O. Jeger, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich  
1967

**Seite Leer /  
Blank leaf**

Meinen Eltern  
und  
meiner lieben Frau  
in Dankbarkeit gewidmet

**Seite Leer /  
Blank leaf**

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. D. Arigoni,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, möchte ich für seine anspornenden Ratschläge und seine unermüdliche Hilfe herzlich danken.

**Seite Leer /  
Blank leaf**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>THEORETISCHER TEIL</b>	9
Einleitung	9
Frühere Untersuchungen	10
Eigene Arbeiten	14
Isolierung neuer Bitterstoffe aus <i>Hyenanche globosa</i> LAMBERT	14
Konstitution des Toxicodendrins	15
Konfiguration und Chiralität des Toxicodendrins	31
Struktur des Dendrotoxins	36
Verknüpfung von Dendrotoxin mit Toxicodendrin	42
Struktur des Codendrins	46
Struktur des Capensins	56
Biogenetische Betrachtungen	57
<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	63
Allgemeine Bemerkungen	63
Isolierung der Bitterstoffe	65
Toxicodendrin	65
Dendrotoxin	73
Codendrin	76
Capensin	80
Tabelle der NMR-Spektren	81
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	85
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	86

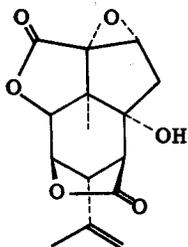
**Seite Leer /  
Blank leaf**

## THEORETISCHER TEIL

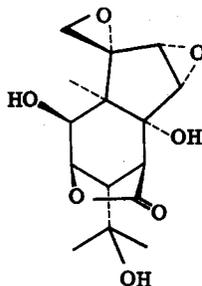
---

### EINLEITUNG

Im Jahre 1957 konnte H. Conroy<sup>1)</sup> für den pflanzlichen Bitterstoff Picrotoxinin aufgrund der von ihm durchgeführten chemischen Abbaureaktionen die Konstitutionsformel (1) festlegen. Picrotoxinin war damit der erste strukturell bekannte Vertreter einer neuen Klasse sesquiterpenoider Naturstoffe mit einem bisher unbekanntem, bicyclischen Kohlenstoffgerüst.



(1)



(2)

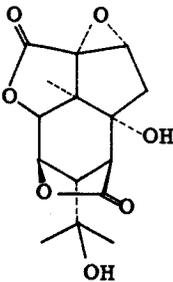
Dank dem Einsatz moderner physikalisch-chemischer Methoden gelang es in den letzten Jahren verschiedenen Forschungsgruppen, die Struktur weiterer Bitterstoffe und Alkaloide abzuleiten, welche eine enge Verwandtschaft mit Picrotoxinin aufweisen. Diese Naturstoffe pflanzlichen Ursprungs zeigen ein oft ungewöhnliches chemisches Verhalten, was sich auf frühere Arbeiten zur Struktur- aufklärung sehr erschwerend auswirkte.

In unserer Gruppe befasste sich M. Biollaz<sup>2, 3)</sup> mit der Struktur einiger C<sub>15</sub>-Bitterstoffe aus *Hyenanche globosa* LAMBERT, deren Hauptvertreter das Hyenanchin (2) darstellt. Weitere, aus den Nüssen dieser Pflanze isolierte Inhaltsstoffe bilden Gegenstand der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei den biogenetischen Problemen gewidmet, die sich aus der ungewöhnlichen Struktur dieser Verbindungen ergeben.

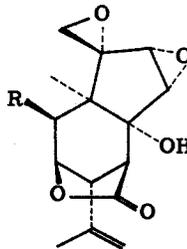
## FRÜHERE UNTERSUCHUNGEN

Eine von F. Korte et al.<sup>4)</sup> im Jahre 1959 verfasste Uebersicht über die Chemie pflanzlicher Bitterstoffe nennt lediglich drei Verbindungen, deren Verwandtschaft mit dem bereits erwähnten Picrotoxinin (1) nach den damaligen Kenntnissen feststand. Heute ist bereits eine ganze Anzahl von Bitterstoffen und auch Alkaloiden bekannt, die das gleiche Grundgerüst wie Picrotoxinin aufweisen. Diese Entwicklung ist vor allem der Vervollkommnung der chromatographischen Trennverfahren und dem Einsatz moderner physikalischer Methoden zur Strukturaufklärung zu verdanken.

Die durch H. Conroy<sup>1)</sup> abgeleitete Konstitution des Picrotoxinins (1) wurde inzwischen durch röntgenographische Untersuchungen von B. M. Craven<sup>5,6)</sup> bestätigt und durch die Bestimmung der Chiralität ergänzt. Für Picrotin, das neben Picrotoxinin (1) aus den Früchten von *Anamyrta cocculus* WIGHT und ARNOTT gewonnen wird, konnten J. S. E. Holker et al.<sup>7)</sup> die Konstitution (3) ableiten.

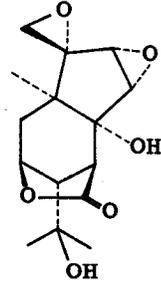


(3)



(4) R = OH

(5) R = H



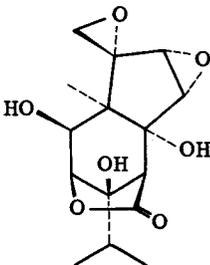
(6)

Die aus *Coriaria japonica* A. GRAY und verwandten Coriariaceen isolierten stark giftigen Bitterstoffe Tutin (4) und Coriamyrtin (5) bildeten seit Jahrzehnten Gegenstand chemischer Untersuchungen. Die Verwandtschaft dieser Verbindungen mit Picrotoxinin (1), die sich in einem ähnlichen chemischen Verhalten sowie in einer ähnlichen physiologischen Aktivität äussert, ist schon lange bekannt<sup>8,9)</sup>. Die Struktur des Tutins konnte jedoch erst 1963 auf röntgenogra-

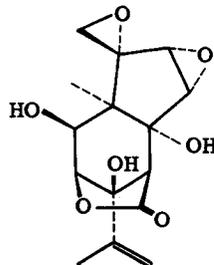
phischem Wege durch B. M. Craven<sup>10)</sup> und unabhängig von ihm durch A. Mc L. Mathieson und M. F. Mackay<sup>11)</sup> sichergestellt werden. Wenig später konnte B. M. Craven<sup>12)</sup> beweisen, dass Tutin (4) und Picrotoxinin (1) der gleichen chiralen Reihe angehören.

T. Okuda und T. Yoshida<sup>13,14)</sup> leiteten für Coriamyrtin die Struktur (5) ab und bestätigten die Richtigkeit dieser Formel durch direkte Verknüpfung mit Tutin (4). Aus den Samen von *Coriaria japonica* A. GRAY stammt auch das von T. Okuda<sup>15)</sup> beschriebene Coriathin (6).

Einen besonders hohen Gehalt an Bitterstoffen weisen die stark giftigen Nüsse der Pflanze *Hyenanche globosa* LAMBERT auf. M. Biollaz<sup>2)</sup> konnte in diesem Laboratorium aus den extrahierten Nüssen acht Inhaltsstoffe in kristalliner Form gewinnen, von denen sich einer mit Tutin (4) als identisch erwies. Die durch M. Biollaz abgeleiteten Strukturen von Hyenanchin (2), Globosin (7) und Mellitoxin (8) wurden durch direkte Verknüpfung mit Tutin bewiesen. Unabhängig von diesen Untersuchungen haben inzwischen R. Hodges, E. P. White<sup>16)</sup> sowie C. Scolastico et al.<sup>17,18)</sup> die gleichen Strukturformeln ermittelt.



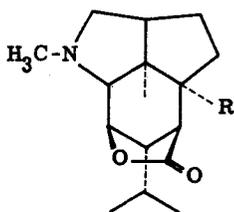
(7)



(8)

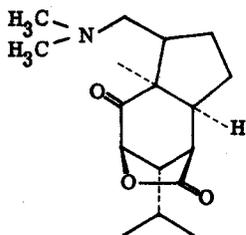
Kürzlich wurden durch zwei japanische Forschungsgruppen einige Arbeiten über Alkaloide veröffentlicht, die ebenfalls das den oben beschriebenen Bitterstoffen zugrunde liegende Kohlenstoffgerüst aufweisen. Die bisher untersuchten sechs Alkaloide stammen alle aus der Orchideenart *Dendrobium nobile*. Für das Hauptalkaloid Dendrobin wurde von Y. Inubushi et al.<sup>19)</sup> sowie von S. Yamamura, Y. Hirata<sup>20)</sup> die Struktur (9) vorgeschlagen. Aus dem Vergleich der Rotationsdispersionen wurde abgeleitet, dass Dendrobin (9) und Picrotoxinin (1)

der gleichen chiralen Reihe angehören<sup>21)</sup>\*) .

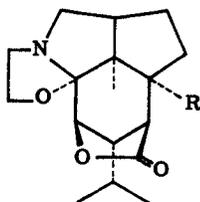


(9) R = H

(10) R = OH

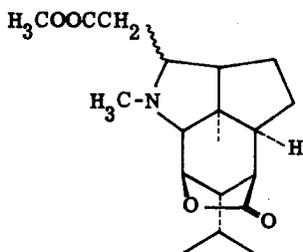


(11)



(12) R = H

(13) R = OH



(14)

Als weiterer Vertreter dieser Reihe neuartiger Alkaloide wurde kürzlich das von den gleichen Autoren als Dendramin (10) bezeichnete 6-Hydroxy-dendrobin beschrieben<sup>22, 23)</sup>. Nobilin (11)<sup>20)</sup> ist der einzige basische Inhaltsstoff aus *Dendrobium nobile* mit einem aliphatisch gebundenen Stickstoffatom. Die Konstitution des Dendroxins (12) konnte durch direkte Verknüpfung mit Dendrobin (9) sichergestellt werden<sup>24)</sup>, während die Strukturformel des 6-Hydroxy-dendroxins (13) hauptsächlich aufgrund spektroskopischer Daten abgeleitet wurde<sup>23)</sup>. Dendrin (14) schliesslich konnte durch Y. Inubushi, J. Nakano<sup>25)</sup> ebenfalls mit

\*) Ein direkter Beweis für die Chiralität dieser Alkaloide liegt zur Zeit noch nicht vor.

Dendrobin (9) strukturell verknüpft werden.

In einzelnen Veröffentlichungen über diese vielfältige Reihe sesquiterpenoider Naturstoffe werden auch biogenetische Theorien diskutiert, auf die in einem späteren Kapitel näher eingegangen wird.

## EIGENE ARBEITEN

### Isolierung neuer Bitterstoffe aus Hyenanche globosa LAMBERT

Die von M. Biollaz<sup>2)</sup> in diesem Laboratorium näher untersuchten vier Bitterstoffe aus Hyenanche globosa LAMBERT<sup>\*)</sup> (Synonym: Toxicodendrum capense THUNBERG) wurden in der vorangehenden Uebersicht bereits erwähnt. Im Verlaufe der Isolierung dieser Verbindungen wurde dünnschichtchromatographisch das Vorliegen weiterer, bisher unbekannter Inhaltsstoffe festgestellt. Aus verschiedenen bei der chromatographischen Auftrennung der Extrakte angefallenen Nebenfraktionen konnten darauf vier neue Bitterstoffe in kristalliner Form gewonnen werden. Diese Verbindungen, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind, wurden als Capensin, Codendrin, Toxicodendrin und Dendrotoxin bezeichnet. Die Ermittlung ihrer Strukturen wird in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Tabelle 1 In dieser Arbeit untersuchte Bitterstoffe aus Hyenanche globosa LAMBERT

Verbindung	Bruttoformel	Smp.	$[\alpha]_D$
Capensin	$C_{16}H_{22}O_7$	202 - 208 <sup>0</sup>	- 53,0 <sup>0</sup>
Codendrin	$C_{18}H_{26}O_7$	188 - 192 <sup>0</sup>	+ 13,6 <sup>0</sup>
Toxicodendrin	$C_{20}H_{24}O_8$	272 - 274 <sup>0</sup>	+ 13,7 <sup>0</sup>
Dendrotoxin	$C_{20}H_{28}O_9$	248 - 249 <sup>0</sup>	- 60,8 <sup>0</sup>

\*) Für die Ueberlassung von Nüssen aus Hyenanche globosa L. sei Herrn Dr. E. Seebeck, Sandoz A.G., Basel, bestens gedankt.

## Konstitution des Toxicodendrins

Toxicodendrin kristallisiert aus Methylenchlorid in Form feiner, farbloser Nadeln. Aus Verbrennungsanalysen und massenspektrometrischen Molekulargewichtsbestimmungen verschiedener Derivate konnte die Bruttoformel  $C_{20}H_{24}O_8$  ermittelt werden.

Im IR-Spektrum der Verbindung treten charakteristische Banden bei 3470, 1785, 1685 und 1645  $cm^{-1}$  auf. Das UV-Spektrum weist eine Absorption bei  $\lambda_{max} = 258 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 12'000$ ) auf.

Zur Charakterisierung der acht Sauerstoff - Funktionen sind folgende Tatsachen von Bedeutung:

Die IR-Bande bei 3470  $cm^{-1}$  weist auf das Vorliegen von Hydroxylgruppen hin. Oxydation des Toxicodendrins mit Chrom (VI)-oxid in Aceton ergab unter Verlust zweier Wasserstoffatome eine Verbindung  $C_{20}H_{22}O_8$ , deren IR-Spektrum eine Hydroxylbande bei 3585  $cm^{-1}$  und ein Spektrum des Toxicodendrins nicht vorhandene Carbonylbande bei 1724  $cm^{-1}$  aufweist.

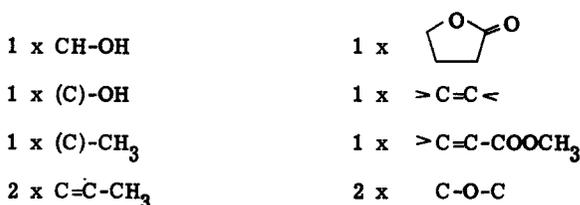
Das bei der Acetylierung des Toxicodendrins in Acetanhydrid/Pyridin entstandene Mono-O-Acetyl-derivat  $C_{22}H_{26}O_9$  enthält ebenfalls noch eine freie Hydroxylgruppe. Wie aus dem NMR-Spektrum dieser Verbindung ersichtlich ist, lässt sich ein Proton ( $\delta = 2,63$ , s) mit schwerem Wasser austauschen. Dieses Verhalten charakterisiert die zweite, offenbar tertiär gebundene Hydroxylgruppe.

Die IR-Absorption bei 1785  $cm^{-1}$  lässt vermuten, dass auch Toxicodendrin eine für die Bitterstoffe dieser Reihe charakteristische  $\gamma$ -Lacton-Gruppierung enthält. Aus der zweiten Carbonylbande bei 1685  $cm^{-1}$ , aus der erwähnten UV-Absorption und aus dem im NMR-Spektrum des Toxicodendrins auftretenden Singlett dreier Protonen bei  $\delta = 3,77$  lässt sich die Anwesenheit einer konjugierten Carbomethoxygruppe ableiten. (Eine Erklärung für die stark bathochrome Verschiebung des UV-Maximums folgt später.)

Die Behandlung des Toxicodendrins mit Natriumborhydrid in absolutem Methanol verlief ohne Reduktion. Diese Feststellung und das Fehlen weiterer Carbonyl-Valenzschwingungen im IR-Spektrum ermöglichen es, die Anwesenheit von Ketogruppen im Toxicodendrin auszuschliessen. Die bisher nicht erfassten restlichen zwei Sauerstoffatome müssen somit als Aetherfunktionen vorliegen.

Die Anwesenheit von Doppelbindungen im Toxicodendrin ergibt sich aus folgenden Daten: Die  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbomethoxygruppierung wurde bereits charakterisiert. Aus dem NMR-Spektrum des Toxicodendrins<sup>\*)</sup>, das die Signale zweier Vinylprotonen aufweist ( $\delta = 5,02, m$ ), sowie aus dem noch zu besprechenden Ergebnis der Ozonisation von Toxicodendrin geht das Vorliegen einer zweiten Doppelbindung hervor.

Aus den angeführten Ergebnissen folgt, dass Toxicodendrin ein pentacyclisches Gerüst aufweist, und eine tertiär gebundene sowie zwei an einer Doppelbindung haftenden Methylgruppen enthält. Die bisher abgeleiteten strukturellen Daten sind in Partialformel A zusammengefasst.



#### Partialformel A

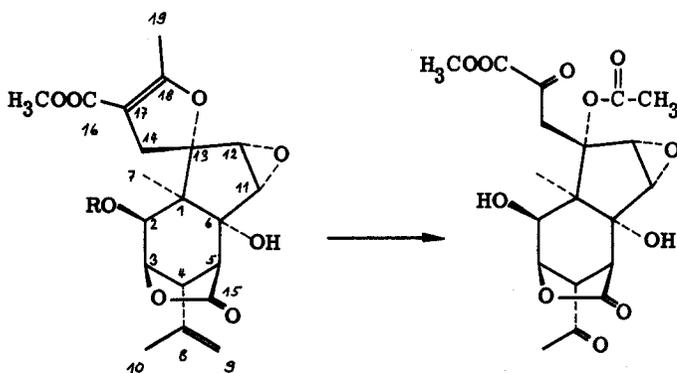
Die dargelegten Eigenschaften des Toxicodendrins (15)<sup>\*\*)</sup> weisen deutlich auf eine nahe konstitutionelle Verwandtschaft mit bereits bekannten Bitterstoffen aus Hyenanche globosa LAMBERT hin. Der Vergleich der NMR-Spektren von Tutin (4) und Toxicodendrin (15) (Tab. 2) ermöglicht es, die Mehrzahl der Wasserstoffatome anhand der chemischen Verschiebungen und der Spin-spin-Wechselwirkungen direkt miteinander in Beziehung zu bringen.

\*) Die NMR-Spektren der beschriebenen Verbindungen sind in Tabelle 8 (Seite 81) zusammengestellt.

\*\*) Zur Beschreibung der verschiedenen Verbindungen werden übersichtshalber die vollständigen Strukturformeln verwendet. Die eingetragene Nummerierung des Gerüsts wurde aus biogenetischen Erwägungen gewählt.

Tabelle 2

	C-2-H	C-3-H	C-4-H	C-5-H	C-7-H	C-9-H	C-10-H	C-11-H	C-12-H
Tutin (4)	4,38 m	4,75 m	ca. 3,25 m		1,43 s	5,08 m	1,93 s	3,93 AB, J = 3,0	3,33 3,0
Toxicodendrin (15)	4,51 m	4,76 m	3,30 m	3,28 m	1,32 s	5,02 m	1,90 s	3,90 AB, J = 2,5	3,63 3,0



(15) R = H

(16) R = Ac

(17)

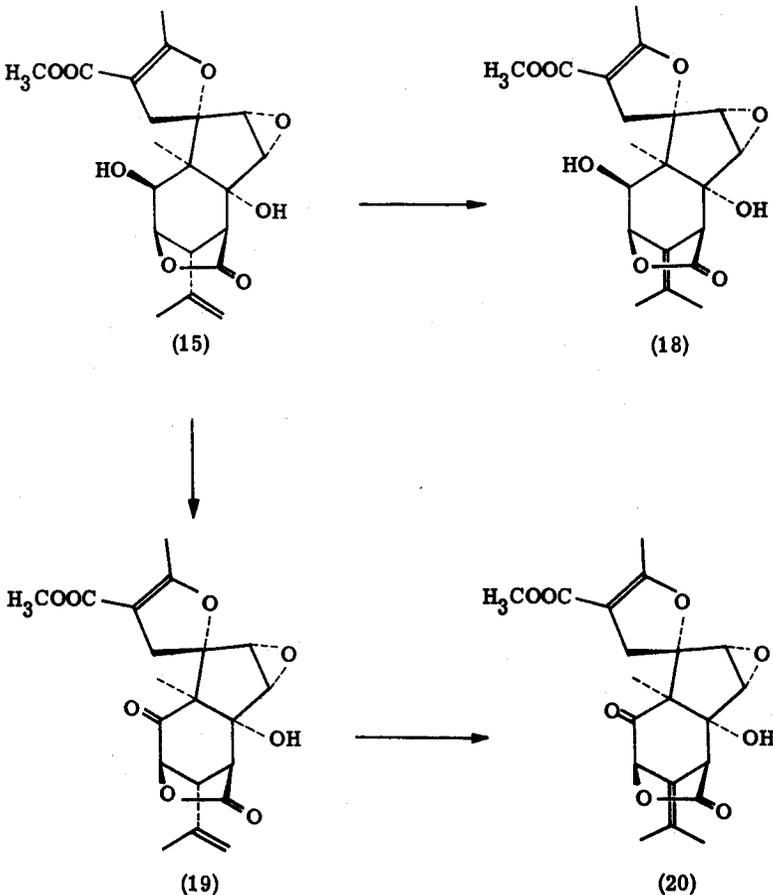
Die festgestellte enge Verwandtschaft des Toxicodendrins (15) mit Tutin (4) bestimmte das weitere Vorgehen zur Konstitutionsermittlung. Dabei galt es, vorerst das den beiden Bitterstoffen gemeinsame C<sub>15</sub>-Gerüst sicherzustellen und anschliessend das aus den restlichen fünf Kohlenstoffatomen gebildete Strukturelement abzuleiten.

Aus der Gegenüberstellung der NMR-Spektren in Tabelle 2 geht bereits hervor, dass Toxicodendrin (15) eine Isopropenylgruppe enthält. Bei der Ozonisation des Bitterstoffes entstand erwartungsgemäss Formaldehyd, der als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde. Im NMR-Spektrum der bei dieser Reaktion isolierten Nor-Verbindung (17) erscheinen die Protonen der am C-8 haftenden Methylgruppe als scharfes Singlett bei  $\delta = 2,37$ .

Zur Ableitung der Lage des  $\gamma$ -Lactons und der beiden Hydroxylgruppen bezüglich der Isopropenylgruppe dienen die folgenden Feststellungen:

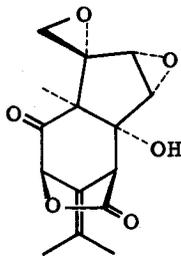
Versuche zur Hydrierung des Toxicodendrins (15) in Essigester mit Palladiumkohle oder Platin als Katalysator verliefen ohne Aufnahme von Wasserstoff. Die Aufarbeitung ergab jedoch eine neue Verbindung, welche mit dem Bitterstoff isomer ist. Das NMR-Spektrum des vorliegenden Iso-toxicodendrins (18) (Schema 1) weist keine Vinylprotonen und kein Wasserstoffatom am C-4 mehr auf. Hingegen tritt nun bei  $\delta = 1,75$  ein Singlett (6H) auf, welches zwei an einer Doppelbindung haftenden Methylgruppen zuzuordnen ist.

Schema 1



Auch Toxicodendrinon (19) konnte unter ähnlichen Bedingungen nicht hydriert werden. Im NMR-Spektrum des bei diesem Versuch isolierten Iso-toxicodendrinons (20) treten die Signale der Protonen am C-3 und am C-5 als Singletts ( $\delta = 5,15$  bzw.  $\delta = 3,73$ ) auf, woraus hervorgeht, dass auch dieses Umwandlungsprodukt kein Wasserstoffatom am C-4 aufweist. Somit steht fest, dass die eingetretene Isomerisierung in beiden Fällen als Umwandlung einer Isopropenylgruppe in eine Isopropylidengruppe zu verstehen ist.

Besondere Aufmerksamkeit verdient das UV-Spektrum des Isotoxicodendrinons (20), das durch eine ungewöhnlich intensive und breite Bande mit einem flachen Maximum bei 241-248 nm ( $\epsilon = 12'950$ ) gekennzeichnet ist. Subtrahiert man davon die Absorptionsbande des Toxicodendrinons (19), so zeigt sich, dass im isomerisierten Keton (20) ein zweites Chromophor vorhanden ist, dessen Maximum bei 237 nm ( $\epsilon = 6'200$ ) liegt. Auf den ersten Blick könnte man daraus auf die Anwesenheit eines weiteren  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Systems unter Beteiligung der Keton-carbonylgruppe schliessen. Die Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum ( $1720 \text{ cm}^{-1}$ ) sowie die erwähnten Signale im NMR-Spektrum schliessen jedoch eine solche Interpretation aus. Das Auftreten einer zusätzlichen Absorption im UV-Spektrum des Iso-toxicodendrinons (20) muss deshalb auf eine Homokonjugation zwischen der Carbonylgruppe am C-2 und der Isopropylidengruppe zurückgeführt werden. Der gleiche Effekt wurde von M. Biollaz<sup>2)</sup> bei einem Derivat (21) der Hyenanchin-Reihe beobachtet, dass im UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 229 nm ( $\epsilon = 4800$ ) aufweist.



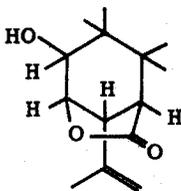
(21)

Aus den beschriebenen Eigenschaften der Verbindungen (18) und (20) geht hervor, dass die sekundäre Hydroxylgruppe im Toxicodendrin in 1,3-Stellung zur Isopropylidengruppe haftet.

Als nächstes soll nun die Lage der  $\gamma$ -Lacton-Gruppierung abgeleitet werden.

Dazu ist die Beobachtung von Bedeutung, dass die Lacton-carbonylbande im IR-Spektrum aller 2-Ketoderivate zu zwei Signalen aufgespalten erscheint. So tritt zum Beispiel im Falle des Toxicodendrinons (19) eine Bande bei  $1788\text{ cm}^{-1}$  mit einer deutlichen Schulter bei  $1806\text{ cm}^{-1}$  auf. Die gleiche Erscheinung lässt sich auch in der Tutin-Reihe feststellen<sup>\*)</sup>. Diese Uebereinstimmung führt zur Vermutung, dass beide Bitterstoffe einen im Bereiche der  $\gamma$ -Lactongruppierung identischen Strukturbezirk aufweisen.

Die beschriebenen Resultate und insbesondere die NMR-Spektren der erwähnten Umwandlungsprodukte ermöglichen es, für Toxicodendrin die Partialformel B abzuleiten.

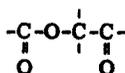


Partialformel B

Die tertiär gebundene Hydroxylgruppe lässt sich mit Hilfe der folgenden Reaktionen festlegen:

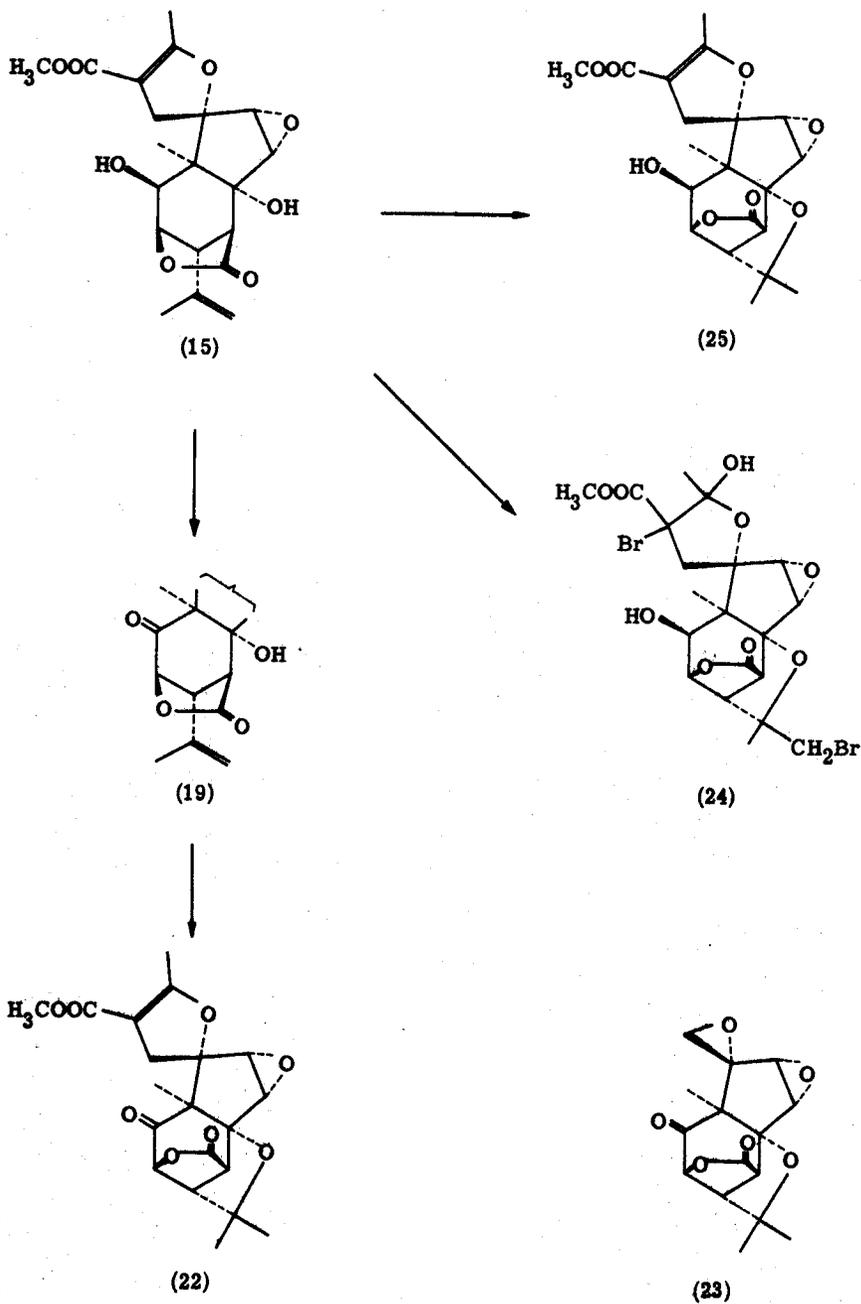
Toxicodendrinon (19) wurde durch Behandlung mit trockenem Chlorwasserstoff in Eisessig bei Raumtemperatur in eine isomere Verbindung übergeführt.

\*) Die IR-Spektren von 1,4-Dicarbonylverbindungen vom Typus



sind von Y. Mazur, F. Sondheimer<sup>26)</sup> untersucht worden. Diese Autoren beobachteten bei Verbindungen mit starrer Struktur eine Verschiebung der Keton-Carbonylbande um ca.  $10\text{ cm}^{-1}$  nach höheren Wellenzahlen, was mit einem intramolekularen Feldeffekt zwischen den beiden Carbonylgruppen erklärt wird. Die in unserem Falle feststellbare Aufspaltung der Absorptionsbande ist möglicherweise auf eine Fermi-Resonanz zurückzuführen.

Schema 2



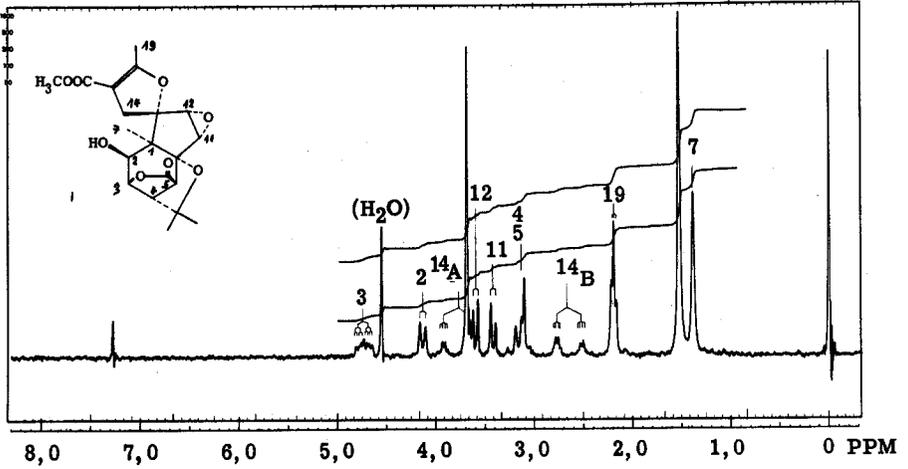
Wie aus dem IR- und dem NMR-Spektrum hervorgeht, verschwinden bei dieser Umwandlung die tertiäre Hydroxylgruppe und die endständige Methylengruppe. Das neue Produkt enthält insgesamt drei tertiäre Methylgruppen ( $\delta = 1,60$ ; s, 3H;  $\delta = 1,45$ , s, 6H). Aus diesen Daten geht hervor, dass die Isomerisierung des Toxicodendrins (19) zum vorliegenden cyclischen Aether (22) in einer säurekatalysierten Cyclisierung unter Beteiligung der Isopropenylgruppe besteht. In der Tutinreihe ist ein unter ähnlichen Bedingungen darstellbarer cyclischer Aether (23) bekannt. Diese Analogie lässt auf eine übereinstimmende Lage der tertiären Hydroxylgruppe in den beiden Bitterstoffen schliessen.

Ein ähnlicher Ringschluss erfolgte auch bei der Bromierung des Toxicodendrins (15) in Dioxan/Wasser, wobei ein Dibromderivat der Zusammensetzung  $C_{20}H_{24}O_9Br_2$  (24) ausgebildet wurde. Nach dem IR- und dem UV-Spektrum enthält diese Verbindung keine Doppelbindungen mehr. Die Cyclisation unter Beteiligung der tertiären Hydroxylgruppe wurde in diesem Fall durch den elektrophilen Angriff eines Bromkations an die endständige Doppelbindung eingeleitet. Die beiden Protonen der ausgebildeten Brommethylgruppe erscheinen im NMR-Spektrum der Dibromverbindung (24) als undeutlich strukturiertes Multiplett bei  $\delta = 3,65$ .

Aus den Ergebnissen dieser beiden Reaktionen geht hervor, dass die tertiäre Hydroxylgruppe des Toxicodendrins am C-6 haften muss.

Die Wasserstoffatome im bisher erfassten Strukturbezirk des Toxicodendrins lassen sich in den Kernresonanzspektren der verschiedenen Umwandlungsprodukte eindeutig zuordnen. Doppelresonanz-Experimente zur Analyse der auftretenden Spin-spin-Kopplungen wurden am Beispiel des Cyclotoxicodendrins (25) (Fig. 1) durchgeführt, welches, unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie der cyclische Aether (22), durch säurekatalysierte Isomerisierung von Toxicodendrin gewonnen wurde.

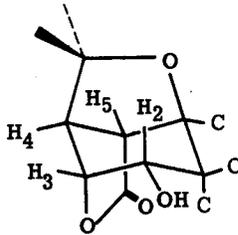
Die Signale bei  $\delta = 4,13$  (d; 3,5),  $\delta = 4,73$  (m; 1,5; 3,5; 5,5),  $\delta = 3,19$  (dd; 5,0; 5,5) und  $\delta = 3,11$  (dd, 1,5; 5,0) lassen sich aufgrund dieser Messungen den Protonen C-2-H, C-3-H, C-4-H und C-5-H zuordnen. Die aus dem Dublett des Protons am C-2 ablesbare Kopplungskonstante  $J_{2,3} = 3,5$  ist auch im Signal des C-3-Protons enthalten, was daraus hervorgeht, dass bei Bestrahlung der Probe mit der Feldstärke des C-2-Protons das Signal des C-3-Protons



**Fig. 1** NMR-Spektrum des Cyclotoxicodendrins (25)

zu einem doppelten Dublett vereinfacht wird. Aus diesem lassen sich leicht die Kopplungskonstanten  $J_{3,4} = 5,5$  und  $J_{3,5} = 1,5$  bestimmen.

Die bemerkenswerte long-range Kopplung zwischen den Protonen am C-3 und am C-5 ist für starre Systeme charakteristisch und setzt eine koplana-re Lage der beiden C-H - Bindungen voraus.



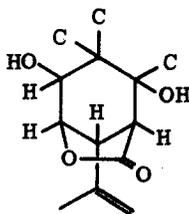
$$J_{2,3} = 3,5$$

$$J_{3,4} = 5,5$$

$$J_{4,5} = 5,0$$

$$J_{3,5} = 1,5$$

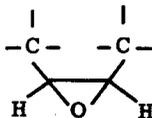
Der bisher abgeleitete Teil der Konstitution des Toxicodendrins ist aus der er-weiterten Partialformel C ersichtlich.



Partialformel C

Ausgehend von Partialformel C stellt sich nun die Frage, ob Toxicodendrin auch Epoxidgruppen enthält, wie sie für die bereits bekannten C<sub>15</sub>-Bitterstoffe aus Hyenanche globosa LAMBERT charakteristisch sind. Ein erster Hinweis dazu ergibt sich aus dem Vorliegen einer starken Schulter bei 3065 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum des Toxicodendrins. Die für eine C-H-Valenzschwingung ungewöhnlich hohe Wellenzahl dieser Absorptionsbande ist für Epoxide charakteristisch.

Im NMR-Spektrum des Toxicodendrins (15) treten die Signale zweier Protonen bei  $\delta = 3,63$  ppm und  $\delta = 3,90$  ppm als AB-System mit einer Kopplungskonstante  $J = 2,5$  auf. Diese beiden Signale erscheinen bei unterschiedlicher chemischer Verschiebung in allen Umwandlungsprodukten und weisen in keinem Falle eine zusätzliche Aufspaltung auf. Wie aus den NMR-Spektren nahe verwandter Bitterstoffe hervorgeht<sup>2)</sup>, ist ein solches AB-System charakteristisch für das Vorliegen einer diskundären Epoxygruppe. Dieser Vergleich legt die Annahme nahe, dass eines der beiden ätherförmig gebundenen Sauerstoffatome des Toxicodendrins in einem Oxiranring enthalten ist, dessen Umgebung aus Partialformel D ersichtlich ist.



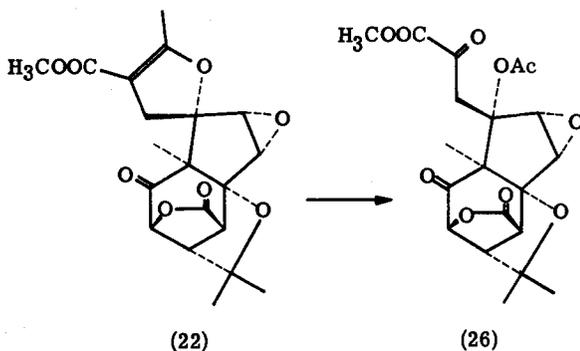
Partialformel D

Zur Fortsetzung der Konstitutionsermittlung sollen nun Ergebnisse besprochen werden, welche Aufschluss über den Strukturbezirk geben, der die im Vergleich zu den C<sub>15</sub>-Bitterstoffen überzähligen Kohlenstoffatome enthält.

Die bereits erwähnte Ozonisation des Toxicodendrins (15) ergab in schlechter Ausbeute eine Nor-Verbindung (17), deren IR-Spektrum Carbonylbanden bei 1772, 1736, 1730 (Schulter) und  $1700\text{ cm}^{-1}$  aufweist, während im UV-Spektrum keine Absorption auftritt. Wie aus der Anzahl der im NMR-Spektrum zu beobachtenden Signale hervorgeht, liegt diese Verbindung in Chloroform-Lösung als binäres Gleichgewichtsgemisch vor. Eine nähere Erklärung für diesen Sachverhalt folgt später im Zusammenhang mit der Erörterung stereochemischer Fragen.

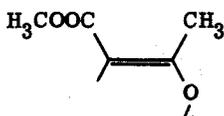
Von besonderer Bedeutung ist das Massenspektrum der Norverbindung (17). Es enthält keinen Molekularpeak; vielmehr weist das Fragment mit der höchsten Masse ( $m/e = 366$ ) darauf hin, dass unter den Aufnahmebedingungen spontan Essigsäure eliminiert wird.

Eine für den weiteren Abbau besser geeignete Verbindung erhielt man durch Ozonisation des Cyclotoxicodendrins (22) und anschließende hydrogenolytische Spaltung des Ozonids in Gegenwart von Palladiumkohle. Das Produkt dieser Reaktion (26) enthält erwartungsgemäss noch sämtliche 20 Kohlenstoffatome.



Aus dem Massenspektrum dieser Verbindung ist ebenfalls der spontane Verlust einer Molekel Essigsäure ersichtlich. Das NMR-Spektrum enthält bei  $\delta = 2,12$  ein scharfes Singlett dreier Protonen, welches eindeutig der im Massenspektrum nachgewiesenen O-Acetylgruppe zugeordnet werden kann. Dieses Signal tritt an die Stelle des im NMR-Spektrum des Cyclotoxicodendrins (22) zu beobachtenden Triplets ( $\delta = 2,18; 1,5$ ) einer Methylgruppe an einer Doppelbindung.

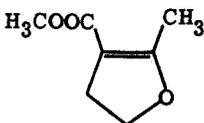
Aus den angeführten Tatsachen lassen sich bezüglich der Umgebung der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbomethoxygruppe die folgenden Schlüsse ziehen: Die Bildung einer O-Acetylgruppe in den Ozonisationsprodukten (17) und (26) ist mit einer Spaltung der konjugierten Doppelbindung verbunden. Somit muss die  $\beta$ -Stellung des Chromophors im Toxicodendrin (15) durch die erwähnte Methylgruppe und durch ein ätherförmig gebundenes Sauerstoffatom substituiert sein.



Partialformel E

Die damit feststehende Partialformel E lässt sich gestützt auf das Maximum bei 258 nm ( $\epsilon = 12'000$ ) im UV-Spektrum des Toxicodendrins (15) ergänzen. Die ungewöhnlich hohe Wellenlänge dieser Absorption hängt mit der Substitution der Doppelbindung durch ein Sauerstoffatom zusammen.

Nach F. Korte, H. Machleidt<sup>27)</sup> weist 2-Methyl-4,5-dihydrofuran-carbonsäure-(3)-methylester (28) ein Absorptionsmaximum bei 257 nm ( $\epsilon = 14'000$ )



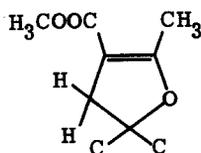
(28)

auf. Die gute Uebereinstimmung dieses Wertes mit dem gemessenen UV-Spektrum führt zur Annahme, dass auch im Toxicodendrin (15) ein analog substituierter Dihydrofuran-Ring vorliegt.

Diese Vermutung liess sich wie folgt bestätigen: Durch Doppelresonanz-Experimente am Beispiel des Cyclotoxicodendrins (25) (Fig. 1) konnte nachgewiesen werden, dass zwischen den zwei bisher noch nicht erfassten Wasserstoffatomen und den Protonen der Methylgruppe, welche an der konjugierten Doppelbindung haftet, eine long-range-Wechselwirkung ( $J = 1,5$ ) besteht. Bei der Bestrahlung der Probe auf der Resonanzfrequenz der Methylgruppe vereinfachten sich die Multipletts dieser beiden Protonen (2,67 und 3,72 ppm) zu einem AB-System,

dessen Kopplungskonstante ( $J = 15$ ) auf eine geminale Lage schliessen lässt. Im NMR-Spektrum des Ozonisationsproduktes (26) liegen die Signale dieser Methylenprotonen als reines AB-System mit einer nur geringfügig veränderten Kopplungskonstanten ( $J = 16$ ) vor, was die Anwesenheit vicinaler Wasserstoffatome ausschliesst.

Diese Ueberlegungen und die Interpretation des UV-Spektrums des Toxicodendrins ermöglichen es, die  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbomethoxygruppierung (E) zu Partialformel F zu erweitern.

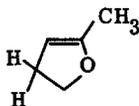


Partialformel F

Die bei der erwähnten Long-range-Wechselwirkung gemessene Kopplungskonstante ( $J = 1, 5$ ) bewegt sich in einem Bereich, welcher für eine Homoallylkopplung in Dihydrofuranen üblich ist<sup>\*)</sup>.

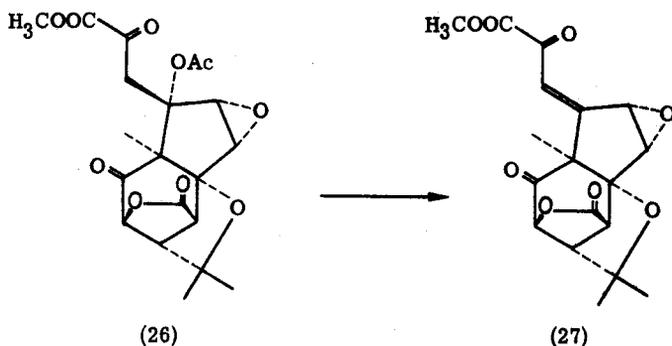
Zur Fortsetzung der Konstitutionsermittlung gilt es nun, die Partialstrukturen C, D und F miteinander in Beziehung zu bringen, und gleichzeitig die Lage der tertiären Methylgruppe festzulegen. Anhaltspunkte zur Verknüpfung der Partialstrukturen D und F ergeben sich aus dem Ergebnis der folgenden Reaktion:

\*) D. Gagnaire<sup>28)</sup> fand im System



zwischen den eingetragenen Protonen eine Spin-spin-Wechselwirkung mit einer Kopplungskonstante  $J = 2$ .

Das massenspektrometrische Verhalten der beiden Ozonisationsprodukte (17) und (26) legte den Versuch nahe, die beobachtete spontane Elimination von Essigsäure auch auf präparativem Weg zu erzielen. In der Tat ging die in Essigsäure gelöste Verbindung (26) beim Erhitzen am Rückfluss in ein Des-acetyl-derivat der Zusammensetzung  $C_{18}H_{18}O_8$  über. Erwartungsgemäss ist das Massenspektrum der vorliegenden Verbindung (27) mit jenem des Ozonisationsproduktes (26) bis auf geringe Intensitätsunterschiede identisch.



Bemerkenswert ist das UV-Spektrum des Des-acetyl-derivates (27), das ein ungewöhnlich langwelliges Absorptionsmaximum bei 274 nm ( $\epsilon = 6'500$ ) aufweist. Diese stark bathochrome Verschiebung hängt mit der Substitution am  $\beta$ -Kohlenstoff des Chromophors zusammen und wurde auch bei andern, ähnlich substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen festgestellt<sup>\*)</sup>. Die Infrarotbande der

\*) Nach R. E. Beyeler, G. Ourisson<sup>29)</sup> kann die ungewöhnlich langwellige Absorption bei 256 nm ( $\epsilon = 15'000$ ) im UV-Spektrum des  $\omega$ -Acetyl-longifolens

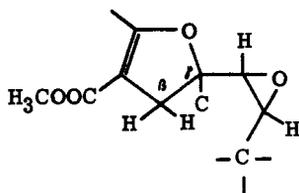


entweder auf die Spannung des cyclischen Kohlenstoffgerüsts oder auf die stark verzweigte Substitution am  $\beta$ -Kohlenstoffatom des Chromophors zurückgeführt werden.

am Chromophor beteiligten Keton-carbonylgruppe erscheint bei  $1704\text{ cm}^{-1}$ , diejenige der semicyclischen Doppelbindung bei  $1631\text{ cm}^{-1}$ . Die starke Bande bei  $1735\text{ cm}^{-1}$  ist der Carbomethoxygruppe und der 2-Ketogruppe zuzuordnen.

Aufgrund der Partialformel F ist zu erwarten, dass die unter Elimination von Essigsäure ausgebildete Doppelbindung im Des-acetylderivat (27) trisubstituiert ist. Diese Annahme wird durch das NMR-Spektrum bestätigt, indem das bei 6,95 ppm auftretende Singlett eindeutig einem stark entschirmten Vinylproton zugeordnet werden kann.

Von besonderer Bedeutung ist der Einfluss der Doppelbindung auf die chemische Verschiebung benachbarter Protonen. Das Signal eines der beiden am Oxiranring haftenden Protonen wurde bereits beim Uebergang Cyclotoxocodendrinon (22)  $\rightarrow$  Ozonisationsprodukt (26) um 0,88 ppm nach tieferer Feldstärke verschoben. Die Umwandlung in das Des-acetylderivat (27) ist mit einer zusätzlichen Entschirmung um 0,52 ppm verbunden. Die Resonanzposition des zweiten Epoxyprotons erfährt bei den verschiedenen Verbindungen nur eine geringfügige Verschiebung. Aus dem Einfluss der beschriebenen Umwandlungen auf die chemische Verschiebung der Epoxyprotonen kann abgeleitet werden, dass der disekundäre Oxiranring benachbart zur  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Dihydrofuranringes (Partialformel F) angeordnet ist. Nach diesen Ueberlegungen lassen sich die Partialformeln D und F zur Partialstruktur G vereinigen.

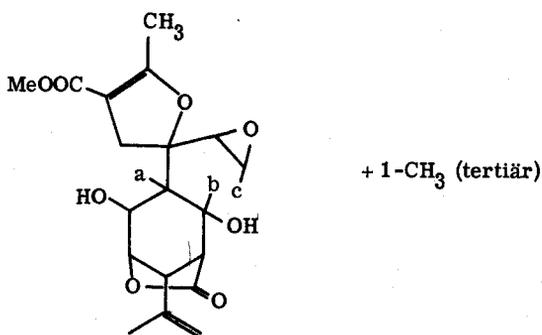


Partialstruktur G

Es verbleibt nun noch die Aufgabe, die Partialstrukturen G und C miteinander zu verknüpfen.

Im NMR-Spektrum des Toxicodendrins (15) erscheinen die Signale der beiden Methylenprotonen am  $\beta$ -Kohlenstoff des Dihydrofuranringes bei 3,93 und 2,72 ppm, während sie im Spektrum des Toxicodendrinons (19) bei 2,73 ppm zu-

sammenfallen. Der stark entschirmende Einfluss, den die Hydroxylgruppe am C-2 auf eines der beiden Methylenprotonen ausübt, setzt einen geringen Abstand zwischen den beiden Gruppierungen voraus<sup>\*)</sup>. Diese Feststellung erlaubt es, die Partialstruktur für Toxicodendrin im Sinne von Formel H zu ergänzen.



Partialstruktur H

Da einerseits die Protonen der tertiären Methylgruppe im NMR-Spektrum des Toxicodendrins (15) als Singlett auftreten ( $\delta = 1,32$ ), und andererseits die Wasserstoffatome am Oxiranring Anlass zu einem reinen AB-System geben, fällt das Kohlenstoffatom c als Haftstelle für die tertiäre Methylgruppe ausser Betracht. Diese kann jedoch auch nicht am Kohlenstoffatom b haften, da bei einer geminalen Anordnung zur Hydroxylgruppe eine bedeutend stärkere Entschirmung der Methylprotonen zu erwarten wäre. Da die Methylgruppe nach diesen Ueberlegungen nur am C-a sitzen kann, lässt sich nun auch die Bindung zwischen C-b und C-c schliessen, was zur vollständigen Konstitutionsformel (15) führt<sup>\*\*)</sup>.

\*) Da diese Abschirmung des einen Methylenprotons vor allem zur Ableitung der Konfiguration von Bedeutung ist, wird im nächsten Abschnitt näher darauf eingegangen.

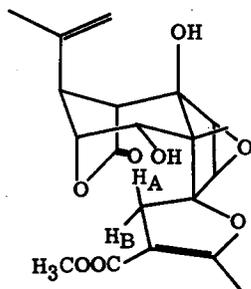
\*\*\*) Die von J. Seibl<sup>30)</sup> vorgenommene Interpretation des Massenspektrums von Toxicodendrin liefert eine weitere Stütze für die Struktur (15). Im Zusammenhang mit dem massenspektrometrischen Verhalten dieses Bitterstoffes ist das Auftreten von metastabilen Ionen hervorzuheben, deren Bildung über mehrstufige Zerfallskaskaden erfolgt.

## Konfiguration und Chiralität des Toxicodendrins

Als Basis für die Ableitung der Konfiguration des Toxicodendrins (15) dient die  $\gamma$ -Lactongruppierung, welche den carbocyclischen Sechsring überbrückt und in eine starre Konformation zwingt. Für den Lactonring wird willkürlich die  $\alpha$ -Konfiguration gewählt \*).

Die räumliche Anordnung der Substituenten an den Kohlenstoffatomen C-4 und C-6 lässt sich aus der Bildung der cyclischen Aether (22) und (25) sowie des Dibrom-toxicodendrins (24) ableiten. Der in diesen Umwandlungsprodukten vorliegende fünfgliedrige Aether-Ring kann aus räumlichen Gründen nicht auf der gleichen Seite wie die  $\gamma$ -Lactongruppierung stehen. Somit steht fest, dass die Isopropenylgruppe am C-4 und die tertiäre Hydroxylgruppe am C-6  $\beta$ -ständig und cis-diaxial angeordnet sein müssen.

Nach diesen Ueberlegungen müssen die vier bisher erfassten asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatome des Toxicodendrins (29) die gleiche Konfiguration



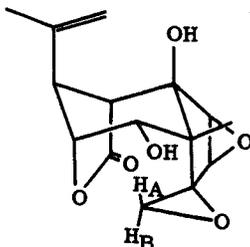
(29)

aufweisen, wie die entsprechenden Zentren im Tutin (4). Wie der im Laufe der Konstitutionsermittlung des Toxicodendrins angestellte Vergleich zeigt (Tabelle 2), kommt diese Uebereinstimmung in den NMR-Spektren der beiden Bitterstoffe deutlich zum Ausdruck. Zusätzlich ergeben sich aus den NMR-Daten verschie-

\*) Steroid - Konvention bezogen auf Formel (29)!

dener Umwandlungsprodukte schlüssige Hinweise bezüglich der Stereochemie an den noch nicht erfassten Asymmetriezentren. So verschafft die folgende Beobachtung einen Einblick in die stereochemischen Verhältnisse im Bereich der sekundären Hydroxylgruppe und des Dihydrofuran-Ringes:

Im NMR-Spektrum des Toxicodendrins (29) tritt das dem A-Proton am C-14 zuzuordnende Signal <sup>\*</sup> bei  $\delta = 3,93$  auf. Im Spektrum des Toxicodendrinons (19) dagegen erscheint das Signal dieses Protons ( $\delta = 2,73$ ) um 1,2 ppm nach höherer Feldstärke verschoben und fällt mit dem durch die Sauerstoff-Funktion am C-2 nur geringfügig beeinflussten Signal des B-Protons zusammen. Eine derartige selektive Abschirmung, welche einen geringen Abstand zwischen der Hydroxylgruppe am C-2 und dem Proton H<sub>A</sub> voraussetzt, konnte in ähnlicher Weise auch im NMR-Spektrum des Hyenanchins (30) beobachtet werden <sup>2)</sup>.



(30)

Obschon die C-14-Methylengruppe im Hyenanchin (30) nicht in einem fünf-gliedrigen Ring gebunden ist, weist die beobachtete ähnliche Entschirmung doch darauf hin, dass die Stereochemie der beiden Bitterstoffe im Bereiche dieser Gruppierungen weitgehend übereinstimmt.

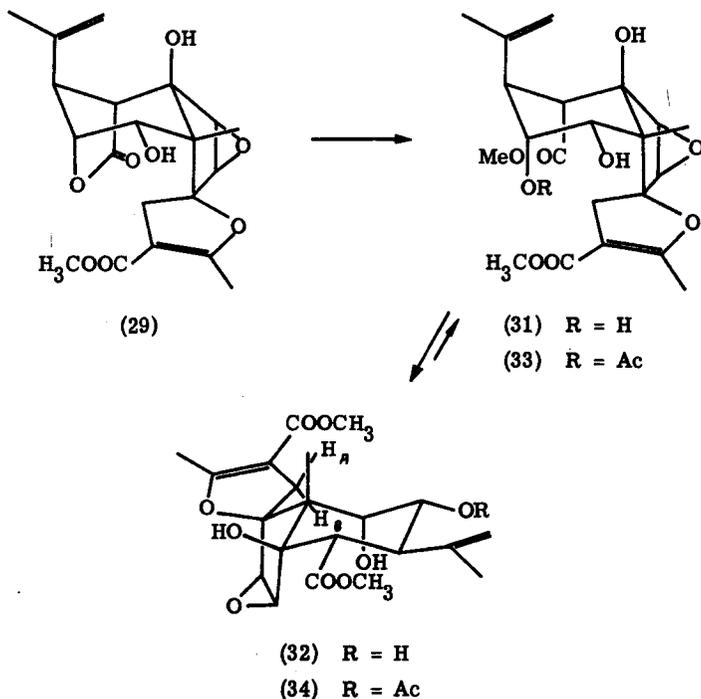
Eine Bestätigung für den erwähnten Einfluss der sekundären Hydroxylgruppe ergab sich aus den folgenden Ergebnissen: In der Absicht, die Epoxidgruppe reaktiv zu öffnen, wurde Toxicodendrin (29) mit Natriumborhydrid in absolutem Methanol behandelt, wobei ein Produkt der Zusammensetzung C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub> gebildet wurde. Das IR-Spektrum der entstandenen Verbindung enthält anstatt der üblichen  $\gamma$ -Lacton-Bande eine Absorption bei 1727 cm<sup>-1</sup>. Im NMR-Spektrum treten

<sup>\*</sup>) Die Aufspaltung der Signale der beiden Methylenprotonen am C-14 wurde bereits früher diskutiert (vgl. Seite 27).

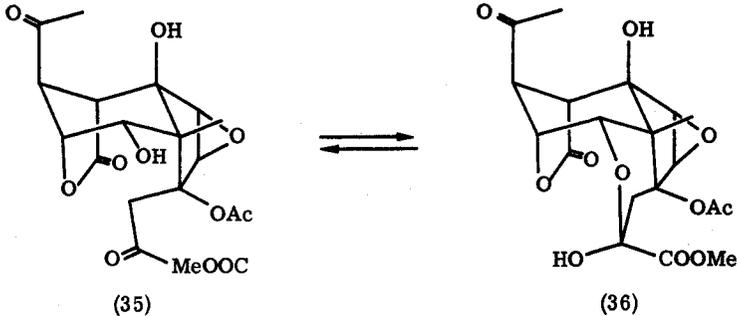
bei einer für Carbomethoxy-protonen charakteristischen Lage zwei scharfe Singletts auf (3,68 resp. 3,75 ppm). Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass der  $\gamma$ -Lacton-Ring im Verlaufe der Reaktion unter Methanolyse geöffnet wurde. Aus der Anwesenheit des typischen AB-Systems geht hervor, dass der Epoxid-Ring im vorliegenden Dimethylester (31, 32) noch vorhanden ist. Die Verbindung liess sich durch milde Acetylierung in ein Mono-O-Acetylderivat (33, 34) überführen.

Die beiden Verbindungen liegen bevorzugt in den Konformationen (32) resp. (34) vor, wodurch sich das Ausbleiben einer Acetylierung der Hydroxylgruppe am C-2 erklärt.

In der vom Dimethylester bevorzugt eingenommenen Konformation (32) ist der Abstand zwischen der Hydroxylgruppe am C-2 und der C-14-Methylengruppe erheblich grösser als im Toxicodendrin (29), weshalb keine bedeutende Entschirmung des Protons  $H_A$  zu erwarten ist. Demgemäss weisen im NMR-Spektrum des Dimethylesters beide Methylene protonen annähernd die gleiche chemische Verschiebung ( $\delta = 2,87$ ; m) auf.



Weitere Argumente zu Gunsten der postulierten Konfiguration liefert das bereits in anderem Zusammenhang erwähnte Ozonisationsprodukt (17) des Toxicodendrins. Das NMR-Spektrum dieser Substanz weist auf das Vorliegen eines binären Gleichgewichtsgemisches hin, was sich darin ausdrückt, dass die Protonen



in der Umgebung der Carbomethoxygruppe und der sekundären Hydroxylgruppe Anlass zu je zwei Signalen geben, deren Intensitätsverhältnisse etwa 2:1 beträgt. Das beobachtete Gleichgewicht kann dahingehend interpretiert werden, dass die offene Form des  $\alpha$ -Ketomethylesters (35) unter nucleophilem Angriff der sekundären Hydroxylgruppe an die C-17-Ketogruppe reversibel in das sechsgliedrige Hemiketal (36) übergeführt wird. Diese Ring - Ketten - Tautomerie ist mit der angenommenen Stereochemie gut vereinbar.

Schliesslich lässt sich die räumliche Lage der Epoxygruppe aus den folgenden Tatsachen ableiten: Die Protonen an den beiden strukturell voneinander abhängigen Zentren C-11 und C-12 sind in den NMR-Spektren des Toxicodendrins (15) und seiner Umwandlungsprodukte zu einem AB-System aufgespalten. Die Grösse der Kopplungskonstanten ( $J = 2,5$ ) liegt im Bereiche der bei verwandten Bitterstoffen gemessenen Werte. Der folgende Vergleich zeigt, dass auch bezüglich der Resonanzpositionen der beiden Protonen eine gute Uebereinstimmung zwischen der Tutin- und der Toxicodendrin-Reihe feststellbar ist: Das NMR-Signal des C-11-Protons erfährt beim Uebergang Toxicodendrinon (19)  $\rightarrow$  Cyclo-toxicodendrinon (22) eine Verschiebung um 0,12 ppm nach höherer Feldstärke. Die analoge Umwandlung in der Tutinreihe ist mit einer Verschiebung des entsprechenden Signales um 0,19 ppm in der gleichen Richtung verbunden, was auf

eine übereinstimmende Anordnung des Oxiranringes hinweist.

Die bisher beschriebenen Reaktionen und spektroskopischen Daten ermöglichen die Ableitung der Strukturformel (15) für Toxicodendrin. Dieser Bitterstoff weist somit - mit Einschluss der Lage des ätherförmig gebundenen Sauerstoffatoms am C-13 - die gleiche Konfiguration auf, wie die bereits früher von M. Biollaz<sup>2)</sup> untersuchten Inhaltsstoffe von *Hyenanche globosa* LAMBERT.

Es verbleibt noch die Aufgabe, die Chiralität des Toxicodendrins abzuleiten. Dazu erweist sich bei den Bitterstoffen dieser Reihe der Vergleich molarer Drehungen erfahrungsgemäss als geeignete Methode. In Tabelle 3 sind die molaren Drehungsverschiebungen für analoge Umwandlungen in der Tutin- und der

Tabelle 3 Vergleich molarer Drehungsverschiebungen in der Tutin- resp. Toxicodendrin-Reihe.

Verbindung	M <sub>D</sub>	Δ M <sub>D</sub>
Toxicodendrin (15)	+ 54 (a)	+ 135
Toxicodendrinon (19)	+ 189 (b)	
Cyclischer Aether (22)	- 277 (b)	- 466
Tutin (4) <sup>2)</sup>	- 25 (a)	+ 159
Tutinon <sup>2)</sup>	+ 184 (b)	
Cyclischer Aether (23) <sup>2)</sup>	- 297 (b)	- 481

(a) in Feinsprit

(b) in Chloroform

Toxicodendrin-Reihe zusammengestellt. Diese betragen für die Umwandlungen (15) → (19) bzw. (19) → (22) + 135° bzw. - 466°. In der Tutin-Reihe wurden die entsprechenden Drehungsverschiebungen zu + 159° bzw. - 481° bestimmt. Aus dieser Übereinstimmung lässt sich der Schluss ziehen, dass beide Bitterstoffe der gleichen chiralen Reihe angehören.

Da die Chiralität des Tutins aufgrund röntgenographischer Untersuchungen<sup>10)</sup> bekannt ist, lässt sich nach diesen Überlegungen die Stereochemie des Toxicodendrins im Sinne von Formel (15) wiedergeben.

Unabhängig von uns haben C. Scolastico et al.<sup>31, 32)</sup> für Toxicodendrin die gleiche Strukturformel abgeleitet und die Chiralität der Verbindung kürzlich durch direkte Verknüpfung mit Tutin sichergestellt.

### Struktur des Dendrotoxins

Dendrotoxin bildet farblose Nadeln, die bei 220°C zusammensintern und nach weiterem Erwärmen bei 248-249°C unter Zersetzung schmelzen. Aufgrund der Verbrennungsanalysen konnte für diesen Bitterstoff die Formel  $C_{20}H_{28}O_9$  abgeleitet werden. Diese Zusammensetzung wurde durch den im Massenspektrum mit geringer Intensität auftretenden Molpeak  $m/e = 412$  bestätigt.

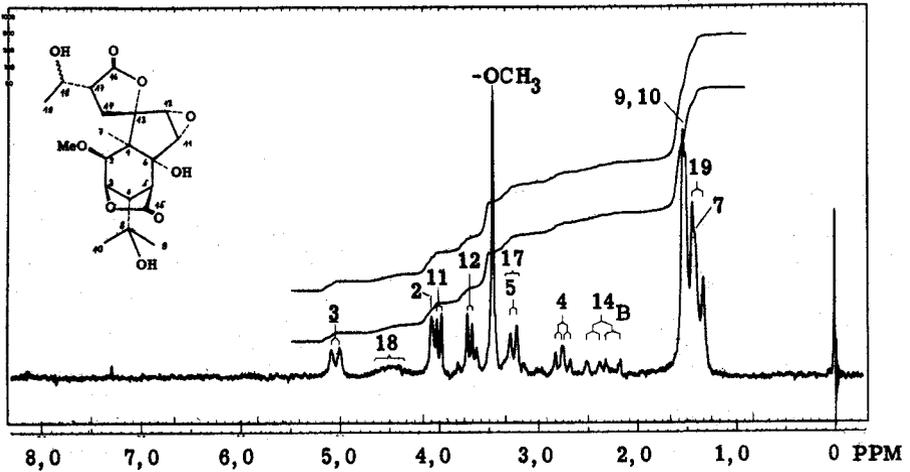
Das IR-Spektrum (Nujol) des Dendrotoxins enthält zwei Hydroxylbanden bei 3540 und 3360  $cm^{-1}$  sowie eine einzige Carbonylbande bei 1760  $cm^{-1}$ , während im Bereich der für Doppelbindungen charakteristischen Wellenzahlen keine Absorption auftritt. Erwartungsgemäss ist das UV-Spektrum der Verbindung leer.

Nach dem NMR-Spektrum enthält Dendrotoxin drei tertiäre Methylgruppen, ( $\delta = 1,42; 1,57; 1,59$  ppm; s), eine sekundäre Methylgruppe ( $\delta = 1,38$ ; d;  $J = 6$ ), eine Methoxygruppe ( $\delta = 3,47$ , s) sowie eine disekundäre Epoxygruppierung ( $\delta = 3,70; 4,00$ ; AB;  $J = 2,5$ ).

Die angeführten spektroskopischen Daten legen die Vermutung nahe, dass von den bekannten Bitterstoffen aus Hyenanche globosa LAMBERT vor allem Hyenanchin (2) in enger Beziehung zu Dendrotoxin steht. Die Gegenüberstellung der NMR-Spektren beider Verbindungen ermöglicht es, einen grossen Teil der im Dendrotoxin vorhandenen Wasserstoffatome zu identifizieren (Tab. 4).

Tabelle 4 Vergleichbare NMR-Signale Dendrotoxin/Hyenanchin

	C-2-H	C-3-H	C-4-H	C-5-H	C-7-H	C-9-H	C-10-H	C-11-H	C-12-H
Dendrotoxin (37)	4,08 m	5,05 d (5)	2,77 dd(4; 5)	3,26 d (4)	1,42 s	1,57 s	1,59	4,00 AB (2, 5)	3,70
Hyenanchin (2)	4,78 d (1)	5,0 m	2,75 m	3,30 dd	1,48 s	1,51 s	1,58	4,08 AB (3)	3,43



**Fig. 2** NMR-Spektrum des Dendrotoxins (37)

Zur Charakterisierung der Hydroxylgruppen wurden folgende Reaktionen durchgeführt:

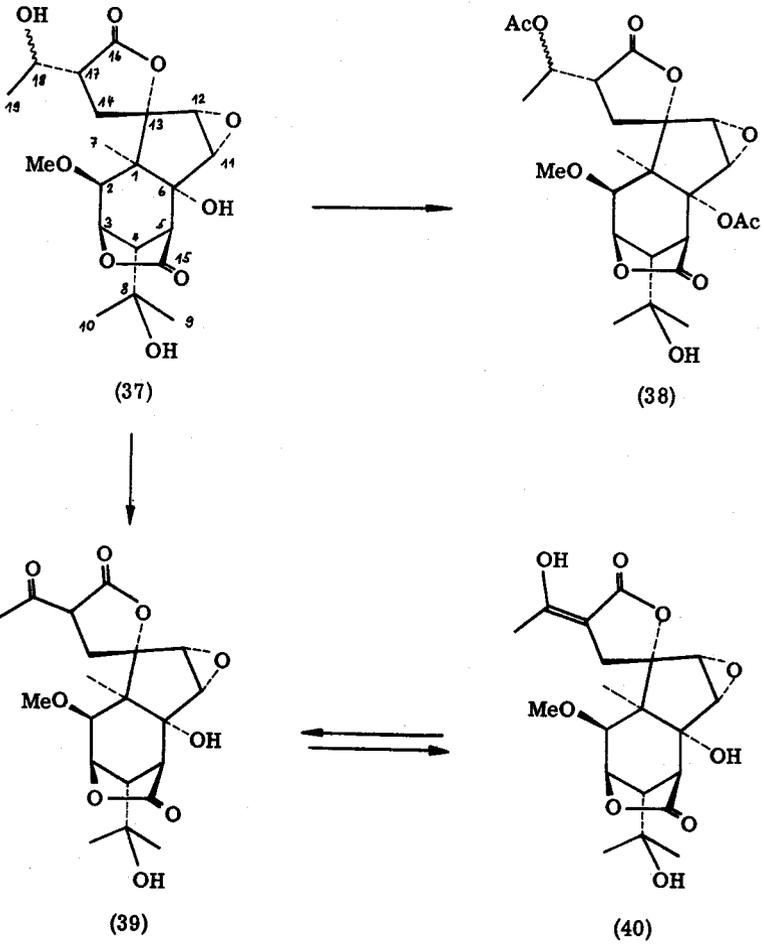
Oxydation von Dendrotoxin mit Chromtrioxid in Aceton ergab unter Verlust zweier Wasserstoffatome ein Keton  $C_{20}H_{26}O_9$ , dessen IR-Spektrum immer noch zwei Hydroxylbanden bei  $3550$  und  $3410\text{ cm}^{-1}$  aufweist.

Milde Acetylierung des Dendrotoxins (37) ergab wider Erwarten ein Di-O-Acetylderivat (38). Aus dem NMR-Spektrum geht hervor, dass diese Verbindung ein austauschbares Hydroxylproton enthält (IR:  $3540\text{ cm}^{-1}$ ). Neben einer sekundären Hydroxylgruppe enthält Dendrotoxin somit zwei tertiäre Hydroxylgruppen, von denen sich eine acetylieren lässt \*).

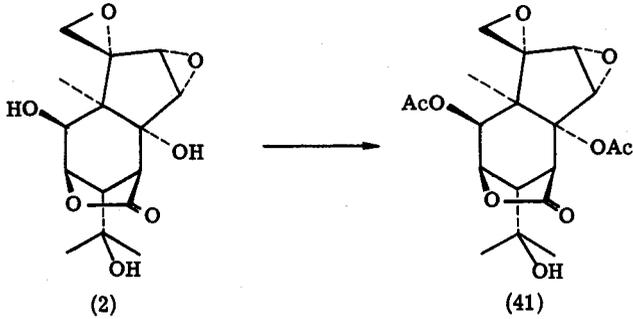
Im NMR-Spektrum des Di-O-acetyl-dendrotoxins (38) treten die Signale der Acetoxy-protonen als scharfe Singletts bei  $\delta = 2,05$  und  $\delta = 2,24$  auf. Der un-

\*) Erfahrungsgemäss<sup>2)</sup> lässt sich in der Reihe dieser Bitterstoffe die tertiäre Hydroxylgruppe am C-7 bei denjenigen Verbindungen acetylieren, bei denen C-4 trigonal substituiert ist oder eine Hydroxy-isopropylgruppe trägt.

Schema 3

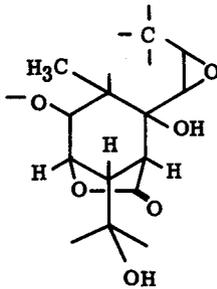


gewöhnlich hohe  $\delta$ -Wert des einen Signales stimmt gut mit der Resonanzposition der 7-Acetoxy-Protonen im NMR-Spektrum des Di-O-Acetylhyenanchins (41) überein ( $\delta = 2,21$ ). Die starke Entschirmung dieser Wasserstoffatome ist auf eine geringe Entfernung zur Hydroxy-Isopropylgruppe zurückzuführen.



Das bereits erwähnte Produkt der Oxydation von Dendrotoxin (37) mit Chrom (VI)-oxid enthält am C-2 immer noch ein Wasserstoffatom, welches im NMR-Spektrum bei  $\delta = 4,09$  auftritt. Im IR-Spektrum des Dendrotoxinons (38) fehlt die für die 2-Oxo-derivate der bisher bekannten Bitterstoffe charakteristische Absorption bei ca.  $1805 \text{ cm}^{-1}$  \*). Aus diesen spektroskopischen Daten ist ersichtlich, dass Dendrotoxin - im Gegensatz zu den eng damit verwandten Bitterstoffen - am C-2 keine freie Hydroxylgruppe enthält.

Aus den bisher beschriebenen Eigenschaften des Dendrotoxins und insbesondere aus der Gegenüberstellung des NMR-Spektrums mit demjenigen des Hyenan-chins (2) lässt sich die Partialformel J ableiten.



Partialformel J

\*) Vgl. Seite 20.

Die Absorptionsbanden bei  $1721\text{ cm}^{-1}$  und  $1650\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum des Dendrotoxins sowie die positiv verlaufende Probe mit Eisen(III)-chlorid sind mit dem Vorliegen einer enolisierbaren Carbonylgruppe kongruent. Bemerkenswert ist das UV-Spektrum des Dendrotoxins: Die in Feinsprit-Lösung gemessene Absorption bei  $256\text{ nm}$  ( $\epsilon = 1500$ ) verschiebt sich bei der Zugabe von Kaliumhydroxyd bathochrom und erscheint nunmehr bei  $\lambda_{\text{max}} = 286\text{ nm}$  ( $\epsilon = 21'000$ ). Daneben tritt ein neues Absorptionsmaximum von geringer Intensität bei  $\lambda_{\text{max}} = 222\text{ nm}$  auf. Diese Daten sind charakteristisch für ein enolisierbares  $\beta$ -Dicarbonylsystem. Im nächsten Abschnitt wird auf chemischem Wege gezeigt, dass eine der beteiligten Carbonylfunktionen einer  $\gamma$ -Lactongruppierung angehört.

Die IR- und UV-Daten des Dendrotoxins (38) stimmen gut mit den entsprechenden Werten für das von F. Korte et al. <sup>33, 34</sup>) beschriebene  $\alpha$ -Acetyl- $\gamma, \delta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton überein (Tabelle 5), was zur Annahme führt, dass Dendrotoxinon (39, 40) eine ähnliche Gruppierung enthält.

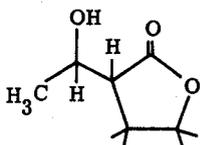
Tabelle 5

	C=O (Lacton) $\text{cm}^{-1}$	C=O (Keto) $\text{cm}^{-1}$	C=C (Enolform) $\text{cm}^{-1}$	UV nm
Dendrotoxinon (38)	1775 *)	1721	1650	256 (1500)
$\alpha$ -Acetyl- $\gamma, \delta$ -dimethyl- $\gamma$ -butyrolacton	1763	1720	1650	251 (1300)

\*) Enthält beide Lacton-Carbonylbanden.

Auch aus dem NMR-Spektrum ist ersichtlich, dass Dendrotoxinon zum Teil (ca. 30 %) in der Enolform (40) vorliegt. Anstelle des im Spektrum des Dendrotoxins (37) auftretenden Dubletts ( $1,38\text{ ppm}$ ,  $J = 6$ ), welches einer sekundär gebundenen Methylgruppe zuzuordnen ist, weist das NMR-Spektrum des Dendrotoxins (39, 40) zwei Singletts bei  $\delta = 2,37$  und  $\delta = 2,43$  (Zusammen 3 H) auf. Das im Spektrum des Dendrotoxins bei  $\delta = 4,50$  auftretende Multiplett (1 H) ist nicht mehr vorhanden.

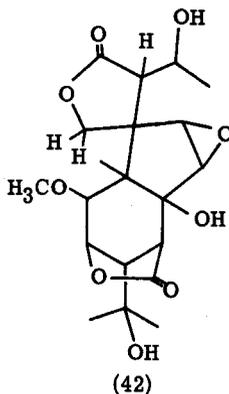
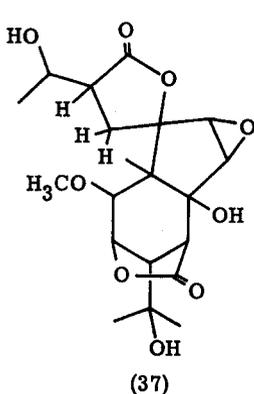
Aus den erwähnten experimentellen Daten geht hervor, dass Dendrotoxin einen zweiten  $\gamma$ -Lactonring enthält, der in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe durch eine Hydroxy-äthylgruppe substituiert ist (Partialformel K).



Partialformel K

Für die Lokalisierung der bereits früher erwähnten O-Methylgruppe steht nur noch die freie Haftstelle des ätherförmig gebundenen Sauerstoffatoms in Partialformel J zur Verfügung.

Zur Vervollständigung der Konstitutionsformel des Dendrotoxins ist zu berücksichtigen, dass zwei der in den Partialstrukturen J und K eingetragenen Kohlenstoffatome miteinander identisch sind. Wie ferner aus dem NMR-Spektrum des Dendrotoxins zu ersehen ist, muss ein Kohlenstoffatom in Partialformel K als Methylengruppe vorliegen ( $\delta = 2,37$ ; dd;  $J = 12$ ;  $J' = 8$  und  $\delta = 3,72$ ; dd;  $J = 12$ ;  $J'' = 1$ ). Diesen Tatsachen kann nur durch das Schliessen eines carbocyclischen Fünfringes in Partialformel J und durch eine spirocyclische Anordnung des substituierten  $\gamma$ -Lactonringes (K) an dem von der Epoxygruppe benachbarten Kohlenstoffatom Rechnung getragen werden. Nach diesen Ueberlegungen lassen sich für Dendrotoxin die alternativen Formeln (37) oder (42) postulieren.



Sowohl die chemische Verschiebung als auch die Multiplizität der erwähnten Methylenprotonen genügen jedoch, um Formel (42) auszuschliessen.

Die beschriebenen Ergebnisse führten zur Ableitung der Konstitutionsformel (37) für Dendrotoxin. Stereochemische Einzelheiten werden im nächsten Abschnitt im Zusammenhang mit der Partialsynthese eines Toxicodendrin-Derivates aus Dendrotoxin erörtert.

### Verknüpfung des Dendrotoxins mit Toxicodendrin

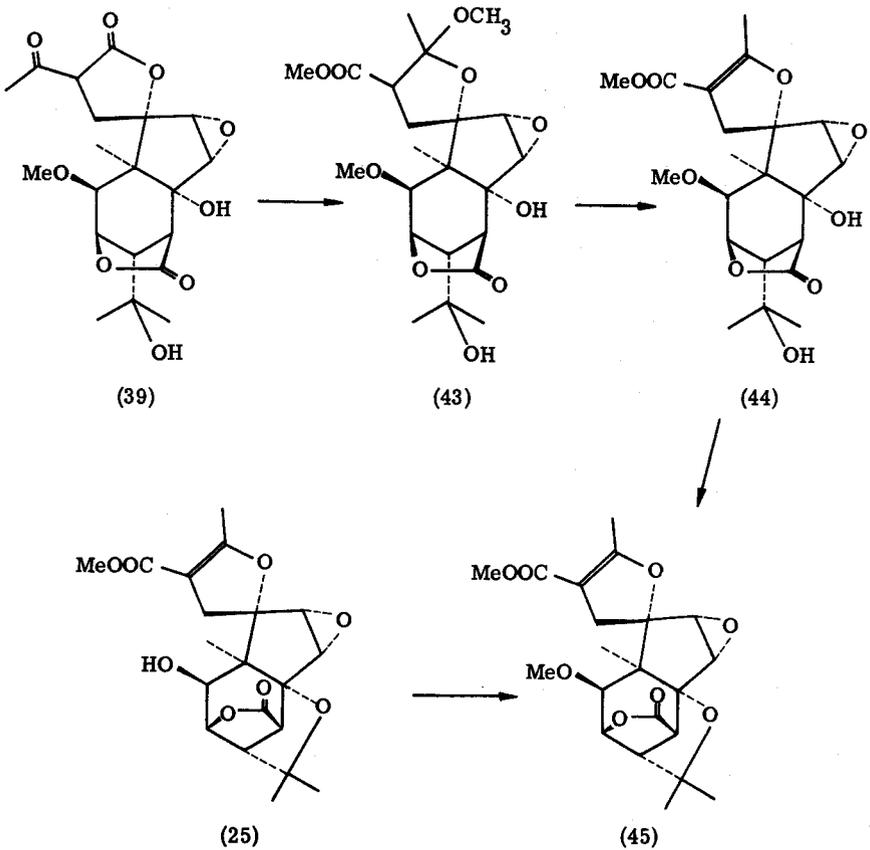
Die Verknüpfung des Dendrotoxins (37) mit Toxicodendrin (15) konnte auf dem Wege über eine  $\alpha$ -Acyllacton-Umlagerung<sup>\*)</sup> verwirklicht werden. Dazu wurde Dendrotoxinon (39) in 0,55 n methanolischer Salzsäure während drei Tagen am Rückfluss erwärmt. Aus dem aufgearbeiteten Reaktionsgemisch konnte neben grösseren Mengen Ausgangsmaterial eine kristalline Verbindung der Zusammensetzung  $C_{21}H_{28}O_9$  isoliert werden.

Das IR-Spektrum der Verbindung enthält unter anderem Banden bei  $1778\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -Lacton),  $1692\text{ cm}^{-1}$  ( $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbomethoxygruppe) und  $1657\text{ cm}^{-1}$  (konjugierte Doppelbindung), während im UV-Spektrum eine Absorption bei  $\lambda_{\text{max}} = 260\text{ nm}$  ( $\epsilon = 9'700$ ) auftritt. Nach dem NMR-Spektrum enthält dieses Umwandlungsprodukt unter anderem zwei Methoxygruppen (3,42 ppm, 3,72 ppm; s), eine olefinische Methylgruppe (2,20 ppm, t, 1,5) und zwei Methylenprotonen (2,63; 3,96 ppm; dd; 1,5; 15). Die für Verbindungen der Toxicodendrin-Reihe charakteristische Multiplizität und chemische Verschiebung dieser Signale erlaubt es, dem Produkt der Umlagerung die Struktur (44) zuzuordnen.

In Analogie zum Verlauf der entsprechenden Reaktion bei einfachen Acyllactonen<sup>34)</sup> sollte die Umlagerung des Dendrotoxinons (39) über den Hemiketal-methyläther (43) verlaufen. Im vorliegenden Falle ist dieses Zwischenprodukt infolge sterischer Hinderung wenig stabil und geht deshalb unter Elimination von Methanol direkt in den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Methylester (44) über.

\*) Die Umlagerung von  $\alpha$ -Acyllactonen unter sauren Bedingungen wurde von F. Korte et al.<sup>34)</sup> eingehend untersucht.

Schema 4



Um die Ausbildung des auch von Toxicodendrin (15) her zugänglichen cyclischen Aethers (45) zu erzielen, wurde das Umlagerungsprodukt (44) in Phosphoroxchlorid/Pyridin während 8 Minuten am Rückfluss erwärmt. Das IR-Spektrum der erhaltenen Anhydroverbindung (45) weist keine Hydroxylbande auf. Eine identische Verbindung wurde durch Methylierung des bereits in anderem Zusammenhang erwähnten Cyclotoxicodendrins (25) mit Methyljodid in Gegenwart von Silberoxid dargestellt.

Die Identität der aus Dendrotoxin (37) abgeleiteten Verbindung mit dem 2-O-Methyläther von Toxicodendrin (45) ergibt sich eindeutig aus dem Vergleich der spezifischen Drehungen, der IR-, UV- und Massenspektren sowie aus dem Mischschmelzpunkt.

Die beschriebene Verknüpfung bestätigt die Konstitution des Dendrotoxins im Sinne der im vorhergehenden Abschnitt abgeleiteten Formel (37) und führt zur Klärung der folgenden stereochemischen Einzelheiten:

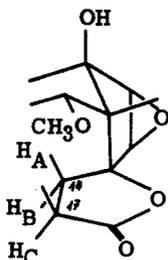
Aus der Tatsache, dass 2-Methoxy-cyclotoxodendrin (45) die gleiche optische Drehung aufweist, wie die aus Dendrotoxin (37) abgeleitete Verbindung, geht hervor, dass die verknüpften Bitterstoffe der gleichen chiralen Reihe angehören. Bezüglich der Konfiguration an den einzelnen Asymmetriezentren des Dendrotoxins (37) ergeben sich folgende Feststellungen:

1. Die asymmetrisch substituierten Kohlenstoffe C-17 und C-18 werden im Verlaufe der zur Verknüpfung vorgenommenen Umwandlungen trigonalisiert, weshalb über die räumliche Anordnung an diesen Zentren vorderhand nichts ausgesagt werden kann.
2. Es stellt sich die Frage, ob die Stereochemie am C-13 bei der Umlagerung des Dendrotoxinons (40) zum  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Methylester (44) beeinflusst wird. Die Öffnung des  $\gamma$ -Lactonringes unter gleichzeitiger Ausbildung einer Carbomethoxygruppe erfolgt im Sinne einer säurekatalysierten Umesterung. Der für diesen Reaktionsschritt allgemein anerkannte Mechanismus schliesst eine Spaltung der C-13-O-Bindung aus, weshalb keine Epimerisierung am C-13 zu erwarten ist. Damit steht fest, dass dieses heterocyclisch gebundene Sauerstoffatom in beiden Bitterstoffen dieselbe Lage einnimmt.
3. Die übrigen asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatome wurden im Laufe der zur Verknüpfung vorgenommenen Umwandlungen nicht berührt.

Durch diese Verknüpfung ist die Stereochemie des Dendrotoxins (37) mit Ausnahme der Zentren C-17 und C-18 vollständig erfasst worden. Die beschriebenen Ergebnisse lassen keine Aussage über die Stereochemie am C-18 zu. Dagegen gibt eine Analyse des NMR-Spektrums Aufschluss über die sterischen Verhältnisse am C-17:

Aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Verschiebung lassen sich die bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Methylenprotonen am C-14 wie folgt zuordnen: Das bei tieferer Feldstärke (3,72 ppm) auftretende Signal wird

wegen seiner starken Entschirmung durch die in geringer Entfernung befindliche 2-Methoxygruppe dem  $H_A$  zugeordnet, während das Signal bei  $\delta = 2,37$  ppm der Resonanzposition des unterhalb dem Lactonring liegenden Protons  $H_B$  entspricht.



Die Kopplungskonstante zwischen  $H_B$  und dem am C-17 sitzenden  $H_C$  beträgt  $J = 8$  cps. Unter Anwendung der bekannten Beziehungen zwischen Kopplungskonstante und dihedralem Winkel kann aus diesem Wert auf eine cis-ständige, ungefähr koplanare Lage der Wasserstoffatome  $H_B$  und  $H_C$  geschlossen werden \*). Andererseits liegt die geringfügige Kopplung zwischen  $H_A$  und  $H_C$  ( $J = 1$ ) im Rahmen des für eine trans-Anordnung dieser zwei Protonen zu erwartenden Wertes. Damit steht auch die Konfiguration am C-17 im Sinne von Formel (37) fest.

Aufgrund der beschriebenen Ergebnissen konnte somit die Struktur des Dendrotoxins (37) bis auf die noch unbekannt Konfiguration am C-18 vollständig ermittelt werden.

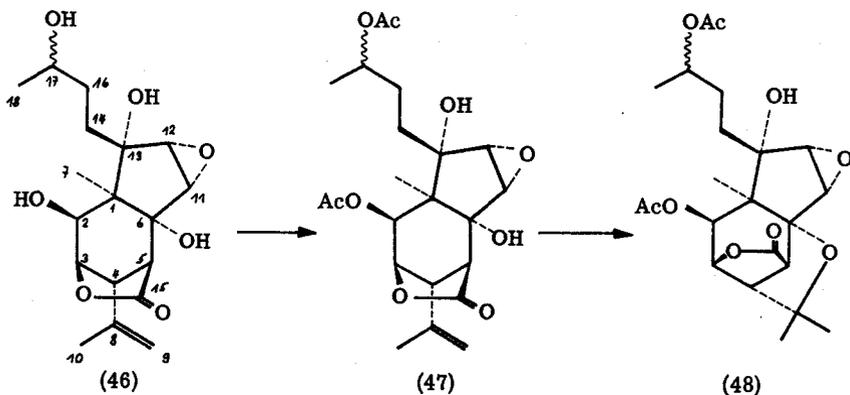
\*) Nach der Karplus-Gleichung<sup>35)</sup> lassen sich aus den Kopplungskonstanten  $J = 8$  bzw.  $J = 1$  für die dihedralen Winkel die Werte  $0^\circ$  bzw.  $110^\circ$  abschätzen.

### Struktur des Codendrins

Codendrin ist neben Toxicodendrin (15) und Dendrotoxin (37) der dritte Inhaltsstoff aus *Hyenanche globosa* LAMBERT, welcher mehr als 15 Kohlenstoffatome aufweist. Aus der Verbrennungsanalyse und dem Massenspektrum konnte für diesen Bitterstoff die Zusammensetzung  $C_{18}H_{26}O_7$  ermittelt werden.

Das IR-Spektrum des Codendrins enthält charakteristische Banden bei 3490, 3420 (Hydroxylgruppen), 1791 ( $\gamma$ -Lacton) und  $1648\text{ cm}^{-1}$  (Doppelbindung). Anhand des NMR-Spektrums lassen sich eine tertiäre Methylgruppe (1,30 ppm; s), eine sekundäre Methylgruppe (1,38 ppm; d; 6,5), eine olefinische Methylgruppe (1,92 ppm; s), eine endständige Methylengruppe (5,0 ppm; m) und ein disekundärer Oxiranring (3,68 ppm; 3,82 ppm; AB; 2,5) nachweisen.

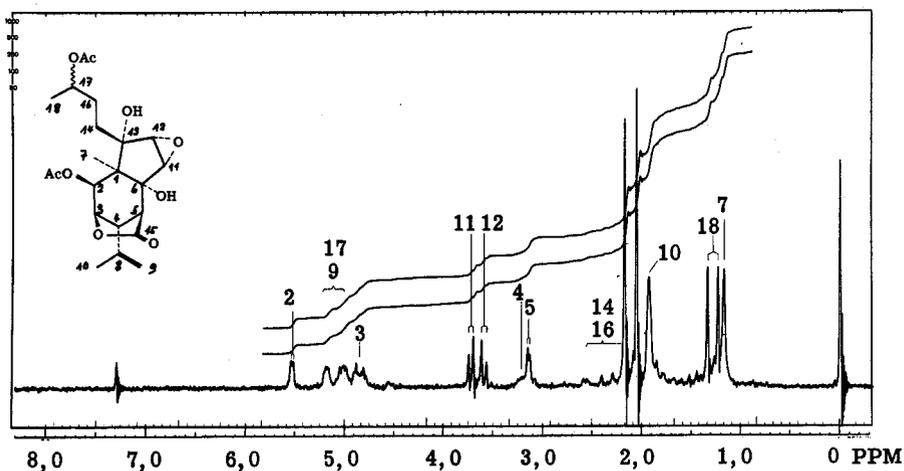
Acetylierung des Codendrins ergab ein Di-acetoxy-derivat (47), welches sich durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in Essigsäure zum cyclischen Aether (48) isomerisieren liess.



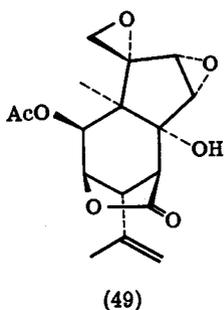
Aus dem Vorliegen von nunmehr drei tertiären Methylgruppen im cyclischen Aether (48) (NMR: 1,38, 1,43, 1,60 ppm; s) geht hervor, dass die Isomerisierung des Di-O-acetyl-codendrins (47) unter Beteiligung der endständigen Methylengruppe verläuft; d.h. in der gleichen Weise wie auch in der Toxicodendrin-Reihe. Das IR-Spektrum des cyclischen Aethers enthält eine Hydroxylbande bei  $3595\text{ cm}^{-1}$ . Ein Austauschversuch mit schwerem Wasser bewirkte

im NMR-Spektrum dieser Verbindung das Verschwinden eines scharfen Singletts bei  $\delta = 2,32$ , dessen Integral einem Wasserstoffatom entspricht.

Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, dass Codendrin zwei sekundäre und zwei tertiäre Hydroxylgruppen enthält \*). Ferner drängt sich die Annahme auf, dass Codendrin mit Tutin (4) eng verwandt ist, was besonders deutlich in den NMR-Spektren der beiden Bitterstoffe und ihrer Umwandlungsprodukte zum Ausdruck kommt. Eine Gegenüberstellung der NMR-Spektren von Di-O-acetyl-



**Fig. 3** NMR-Spektrum von Di-O-Acetyl-codendrin (47)



\*) Das Vorliegen primärer Hydroxylgruppen kann aufgrund der noch zu diskutierenden Produkte der Oxydation von Codendrin mit Chrom(VI)-oxid leicht ausgeschlossen werden.

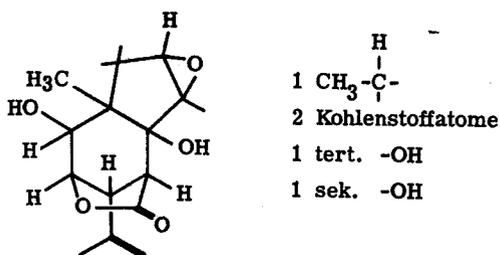
codendrin (47) (Fig. 3) und Mono-O-acetyltutin (49)<sup>2)</sup> ermöglicht es, die in beiden Verbindungen übereinstimmenden Strukturmerkmale festzustellen. Die Signale, die sich aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Verschiebung und ihrer übereinstimmenden Spin-spin-Kopplungen vergleichen lassen, sind in Tabelle 6 zu-

**Tabelle 6** Gegenüberstellung der NMR-Spektren von Di-O-acetyl-codendrin (47) und Mono-O-acetyl-tutin (49)

	C-2-H	C-3-H	C-4-H C-5-H	C-7-H	C-9-H	C-10-H	C-11-H	C-12-H
Di-O-acetyl-codendrin (47)	5,53 m	4,85 dd (1,5;4)	3,20 m	1,17 s	5,03;5,18 m	1,93 s	3,58 AB (2,5)	3,72
Mono-O-acetyl-tutin (49)	5,56 m	4,86 dd (1,5;4)	ca. 3,2 m	1,30 s	5,05;5,15 m	1,95 s	3,21 AB (3)	3,76

sammengestellt. Diese Gegenüberstellung umfasst sämtliche Wasserstoffatome am Gerüst des Mono-O-acetyltutins (49) mit Ausnahme der im Codendrin nicht vorhandenen Protonen der primär-tertiären Epoxidgruppe. Aus dieser guten Uebereinstimmung geht hervor, dass Codendrin (46) eine Teilstruktur enthält, die bis auf die Substitution am C-13 mit der Struktur des Tutins (4) übereinstimmt.

Diese Analyse der NMR-Spektren und die übrigen bisher beschriebenen strukturellen Daten ermöglichen es, für Codendrin die Partialstruktur L zu postulieren.



Partialformel L

Der im Laufe der bisherigen Untersuchungen noch nicht erfasste Bereich der Molekel enthält weder einen Ring, noch eine Doppelbindung. Das Dublett der bereits erwähnten sekundären Methylgruppe erscheint im NMR-Spektrum des Di-O-acetylcodendrins (Fig. 3) bei 1,28 ppm, d.h. bei einem um 0,10 ppm tieferen  $\delta$ -Wert als im Spektrum des Codendrins (46). In den Spektren der noch zu besprechenden Produkte der Oxydation des Codendrins (46) mit Chrom(VI)-oxid gibt die betreffende Methylgruppe Anlass zu einem Singlett. Die noch nicht festgelegte sekundäre Hydroxylgruppe und die sekundäre Methylgruppe müssen somit am gleichen Kohlenstoffatom haften, während die zwei restlichen Kohlenstoffatome als Methylengruppen vorliegen (NMR: 1,9 - 3,0 ppm, m, 4H).



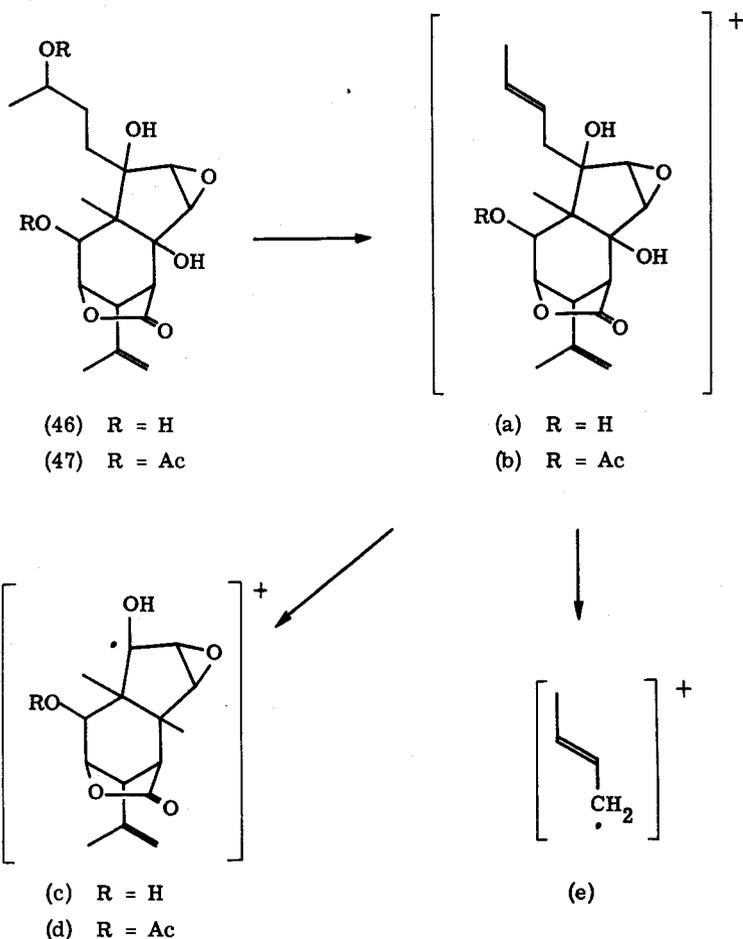
Partialformel M

Zur Vervollständigung der Strukturableitung des Codendrins verbleibt noch die Aufgabe, die Gruppierungen (M) mit der bereits feststehenden Partialstruktur (L) in Beziehung zu bringen.

Bezüglich der Umgebung des Kohlenstoffatoms C-13 kann vorerst festgestellt werden, dass dieses Zentrum vollständig substituiert sein muss, da keine weitere Wasserstoffatome zur Verfügung stehen. Diese Tatsache wird auch dadurch bestätigt, dass die Protonen am C-11 und am C-12 im NMR-Spektrum des Codendrins (46) als reines AB-System auftreten (Tabelle 10). Aus der Art der in Partialformel M zusammengefassten Substituenten ergibt sich zwingend, dass die tertiäre Hydroxylgruppe am C-13 sitzen muss. Nach diesem Sachverhalt lassen sich die restlichen Gruppierungen nur noch im Sinne von Formel (46) anordnen, wobei die Frage der Konfiguration an den Zentren C-13 und C-17 vorderhand offen bleibt.

Zusätzliche Argumente zu Gunsten der abgeleiteten Strukturformel (46) ergeben sich aus den Massenspektren des Codendrins und seiner Umwandlungsprodukte, wobei insbesondere Fragmente auftreten, welche für die Seitenkette charakteristisch sind.

Schema 5



Im Massenspektrum des Codendrins (46) tritt ein nur schwacher Molpeak bei  $m/e = 354$  auf, während der spontane Verlust eines Moleküls Wasser zu einem peak mittlerer Intensität (a) bei  $m/e = 336$  führt (Schema 5). Unter Abspaltung der Seitenkette werden anschliessend die eindeutig feststellbaren Fragmente (c) bei  $m/e = 281$  und (e) bei  $m/e = 55$  gebildet. Der gleiche Zerfall lässt sich

auch im Massenspektrum des Di-O-acetyl-codendrins (47) verfolgen, welches die entsprechenden Fragmente (b) bei  $m/e = 378$ , (d) bei  $m/e = 323$  und ebenfalls das Bruchstück (e) bei  $m/e = 55$  enthält. Dagegen weist das Spektrum dieser Verbindung keinen feststellbaren Molpeak auf.

Im Zusammenhang mit stereochemischen Einzelheiten sollen nun die Ergebnisse der Oxydation von Codendrin mit Chrom(VI)-oxid in Aceton beschrieben werden.

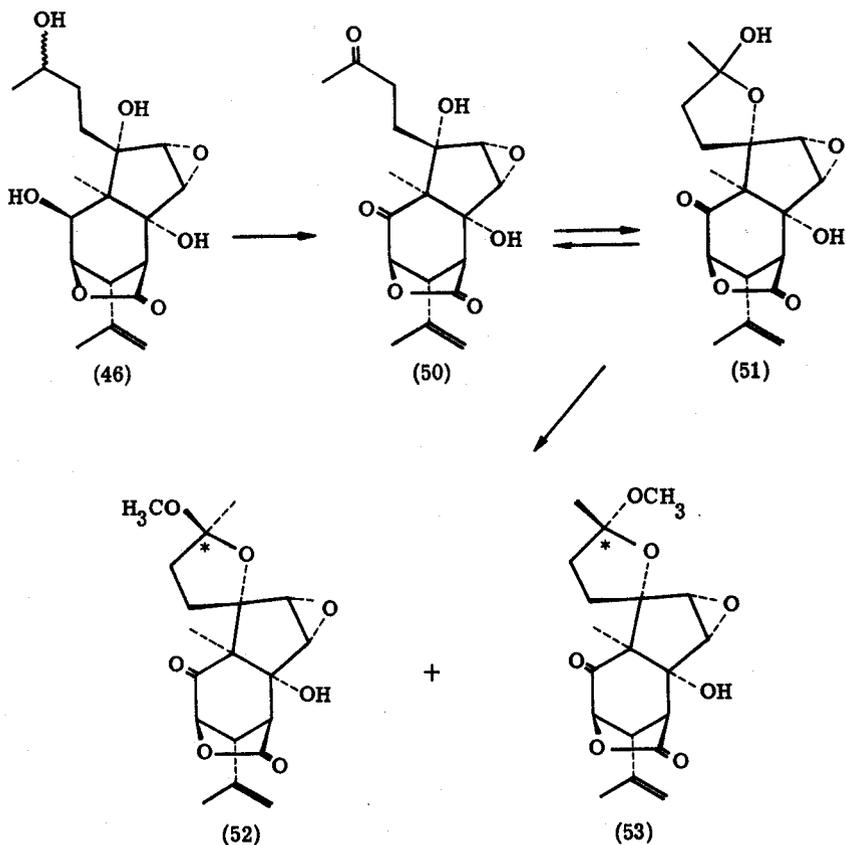
Bei den ersten Versuchen dazu wurde das Reaktionsgemisch zur Zerstörung von überschüssigem Reagens mit Methanol versetzt. In der Folge konnten zwei isomere Verbindungen  $C_{19}H_{24}O_7$  isoliert werden. Aus dieser unerwarteten Zusammensetzung ist ersichtlich, dass die beiden Produkte unter Verlust von vier Wasserstoffatomen und einer Molekel Wasser sowie unter Aufnahme von einer Molekel Methanol entstanden sind. In der Tat blieb die Bildung der beiden Isomeren aus, wenn man von einer Behandlung mit Methanol absah. Wurde jedoch das rohe Produkt der Oxydation nachträglich in Methanol unter Zusatz von Eisen(III)-chlorid erwärmt, so konnten beide Isomeren in guter Ausbeute gewonnen werden.

Die IR-Spektren der auf diese Weise isolierten Verbindungen erwiesen sich bis auf geringe Unterschiede im Bereich unterhalb  $\tilde{\nu} = 1200 \text{ cm}^{-1}$  als identisch. Aus den Banden bei  $1714$  und  $1805 \text{ cm}^{-1}$ , deren Lage von den Umwandlungsprodukten anderer Bitterstoffe her bekannt ist, geht das Vorliegen einer 2-Oxogruppe hervor.

Wie aus den NMR-Spektren ersichtlich ist, enthalten beide Oxydationsprodukte an Stelle der im Codendrin vorhandenen sekundären Methylgruppe je eine zusätzliche tertiäre Methylgruppe ( $\delta = 1,47$  bzw.  $1,48$ , s). Die Methoxygruppen treten als scharfe Singletts bei  $\delta = 3,30$  bzw.  $3,35$  auf.

Durch Austausch der OH-Protonen mit schwerem Wasser konnte festgestellt werden, dass beide Verbindungen nur noch eine Hydroxylgruppe enthalten. Da in der Tutin- und Toxicodendrinreihe die tertiäre Hydroxylgruppe am C-6 unter den hier gewählten Bedingungen nicht angegriffen wird, kann die Reaktion unter Beteiligung der Hydroxylgruppe am C-13 wie folgt formuliert werden (Schema 6):

Schema 6

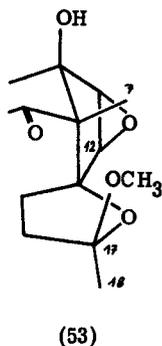
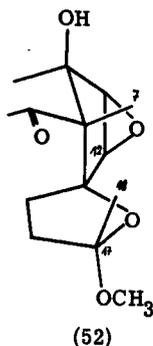


Durch Oxydation der beiden sekundären Hydroxylgruppen des Codendrins (46) entsteht vorerst das Diketon (50), welches mit dem cyclischen Hemiketal (51) im Gleichgewicht steht. In Gegenwart von Methanol werden anschliessend die beiden epimeren Hemiketal-methyläther (52, 53) gebildet.

Der Einfluss der Methoxygruppe auf die chemische Verschiebung wenig entfernter Protonen ermöglicht es, die Konfiguration am C-17 in beiden Verbindungen abzuleiten. Die  $\delta$ -Werte der dafür massgebenden Signale sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Im Falle des Ketals (52) werden die Methylprotonen

Tabelle 7

	C-7-H	C-11-H	C-12-H	C-18-H	-O-CH <sub>3</sub>
Ketal (52)	1, 23	3, 78	3, 53	1, 47	3, 30
Epi-Ketal (53)	1, 33	3, 73	3, 39	1, 48	3, 35



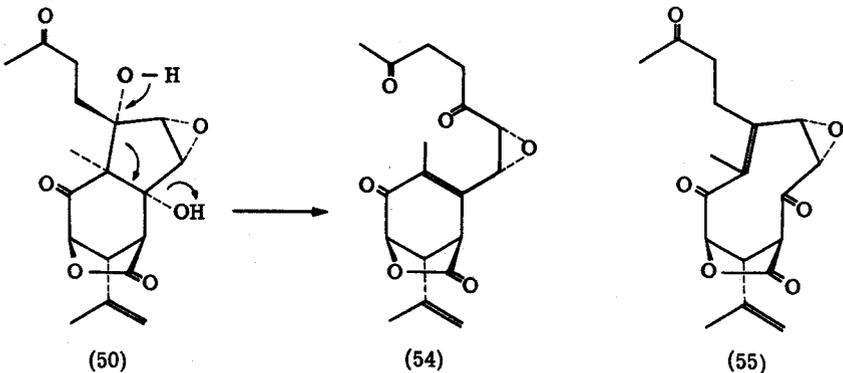
am C-7 durch die Methoxygruppe weniger stark entschirmt, was auf einen grösseren Abstand zwischen diesen Gruppierungen schliessen lässt. Somit kann der Methoxygruppe in dieser Verbindung (Raumformel 52) die  $\alpha$ -Lage und im Epi-ketal (53) die  $\beta$ -Lage zugeordnet werden. Eine Bestätigung dieser Ueberlegungen ergibt sich aus dem entschirmenden Einfluss der Methoxygruppe auf das Wasserstoffatom am C-12, der im Falle des Ketals (52) bedeutend stärker in Erscheinung tritt.

Bei der Suche nach einem Weg zur Partialsynthese eines Derivates der Toxicodendrin-Reihe wurde die Möglichkeit überprüft, das als Zwischenprodukt der besprochenen Oxydation auftretende Hemiketal (51) durch Acetylierung und anschliessende Elimination von Essigsäure in ein Dihydrofuran-derivat umzuwandeln. Dazu wurde das unter Ausschluss von Methanol gewonnene rohe Oxydationsprodukt in Acetanhydrid gelöst und in Gegenwart von Natriumacetat am Rückfluss erwärmt. Anstelle der erwarteten Acetylierung erfolgte jedoch eine Wasserabspaltung unter Ausbildung eines Produktes der Zusammensetzung  $C_{18}H_{20}O_6$ .

Das IR-Spektrum des vorliegenden Produktes enthält Banden bei 1806 (Schulter), 1792 ( $\beta$ -Lacton), 1712-1692 ( $>C=O$ ), 1650 und 1630  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ ). Die Abwesenheit von Hydroxylgruppen wird durch das Fehlen austauschbarer Wasserstoffatome anhand des NMR-Spektrums bestätigt. Im UV-Spektrum treten zwei Maxima bei  $\lambda_{\text{max}} = 229 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 4750$ ) und  $\lambda_{\text{max}} = 271 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6680$ ) auf, während in basischer Lösung nur eine Absorption bei  $\lambda_{\text{max}} = 249 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 10'400$ ) vorliegt. Aus den obigen Daten ist ersichtlich, dass im Laufe dieser Umwandlung eine Molekel Wasser unter Ausbildung einer neuen Doppelbindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung zu einer Carbonylgruppe eliminiert wurde. Bei der Aufstellung einer möglichen Struktur für die vorliegende Verbindung muss folgenden, aus dem NMR-Spektrum ersichtlichen Tatsachen Rechnung getragen werden:

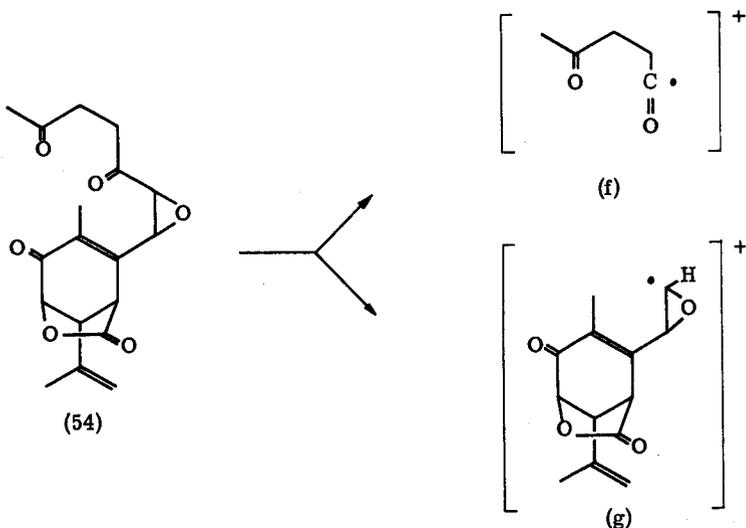
1. Anstelle einer tertiären Methylgruppe enthält das Umwandlungsprodukt eine weitere olefinische Methylgruppe (1,96 ppm, s).
2. Das Signal der C-18-Protonen tritt als Singlett (2,18 ppm) auf; woraus das Vorliegen einer 17-Oxogruppe hervorgeht.
3. Die konjugierte Doppelbindung ist tetrasubstituiert.
4. Die übrigen Substituenten am carbocyclischen 6-Ring und die Epoxygruppe sind unverändert geblieben.

Damit lassen sich für die vorliegende Verbindung die alternativen Strukturformeln (54) oder (55) vorschlagen, welche sich im Sinne einer 1,3-Glycolspaltung aus dem Zwischenprodukt (50) ableiten.



Die angeführten Daten sind mit beiden Formulierungen vereinbar. Dagegen ergibt sich aus der Interpretation des Massenspektrums eine Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen den beiden Formeln. Für das Auftreten des base-peak bei  $m/e = 99$  lässt sich unter Annahme der Struktur (55) keine einfache Erklärung finden. Ausgehend von Formel (54) kann dieser peak jedoch auf einleuchtende Weise dem stabilen Fragment (f) (Schema 7) zugeordnet werden. Auch das ande-

Schema 7



re Bruchstück (g) ist bei  $m/e = 233$  mit einer allerdings geringeren Intensität festzustellen. Damit kann für das Triketon aufgrund des massenspektrometrischen Verhaltens die Struktur (54) postuliert werden.

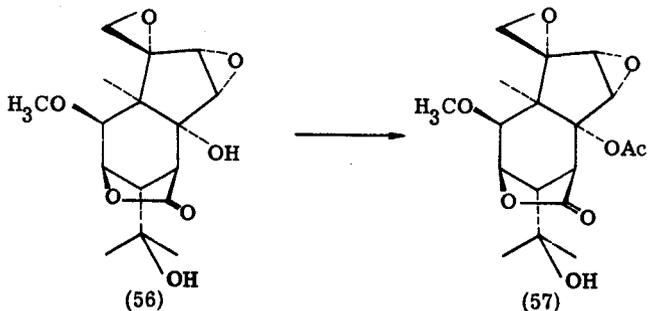
Die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse ermöglichten die Ableitung der Struktur des Codendrins (46). Versuche zur Verknüpfung dieses Bitterstoffes mit Toxicodendrin verliefen bisher ohne Erfolg.

### Struktur des Capensins

Capensin weist nach Verbrennungsanalyse und Massenspektrum die Zusammensetzung  $C_{16}H_{22}O_7$  auf. Das IR-Spektrum enthält Banden bei 3220 (Hydroxyl) und  $1776\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -Lacton).

Im NMR-Spektrum ist das Vorliegen einer O-Methylgruppe aus dem bei  $\delta = 3,37$  ppm auftretenden Singlett dreier Protonen ersichtlich. Die deutliche Uebereinstimmung der übrigen Signale mit dem NMR-Spektrum des Hyenanchins (2) zeigt eindeutig, dass Capensin (56) ein Methoxy-hyenanchin darstellt.

Acetylierung des Capensins mit Acetanhydrid/Pyridin unter den üblichen Bedingungen ergab ein Mono-O-acetylderivat (57),  $C_{18}H_{24}O_8$ . Im NMR-Spektrum dieser Verbindung tritt das Signal des C-2-Protons sozusagen unverändert bei  $\delta = 4,21$  ppm auf, wogegen bei einer Veresterung der C-2-Hydroxylgruppe eine deutliche Verschiebung dieses Signales nach tieferer Feldstärke zu erwarten wäre. Das Fehlen einer freien Hydroxylgruppe am C-2 erlaubt es somit, Capensin als 2-O-Methyläther von Hyenanchin.

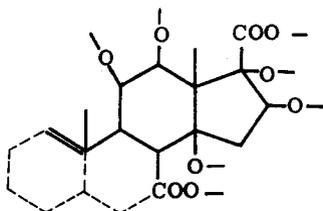


Kürzlich gelang es C. Scolastico et al. <sup>36)</sup>, die Struktur des Capensins durch direkte Verknüpfung mit Tutin zu bestätigen.

## Biogenetische Betrachtungen

Den Bitterstoffen aus *Hyenanche globosa* LAMBERT und den in einem früheren Abschnitt zusammengefassten Naturstoffen aus verschiedenen Pflanzen ist ein bicyclisches C<sub>15</sub>-Grundgerüst gemeinsam. Die enge Verwandtschaft zwischen den einzelnen Verbindungen wird durch die Tatsache unterstrichen, dass alle Vertreter dieser Klasse die gleiche Chiralität aufweisen. Es stellt sich nun die Aufgabe, nach einem biogenetischen Schema zu suchen, das sowohl der Entstehung des gemeinsamen C<sub>15</sub>-Gerüsts, als auch der Einführung zusätzlicher Kohlenstoffatome Rechnung zu tragen vermag.

Zu einer Zeit, da die Stereochemie des Picrotoxinins (1) noch nicht bekannt war, schlug H. Conroy<sup>37)</sup> vor, dass dieser Bitterstoff möglicherweise durch oxydativen Abbau aus einem Vorläufer der Steroid-Reihe gebildet wird.

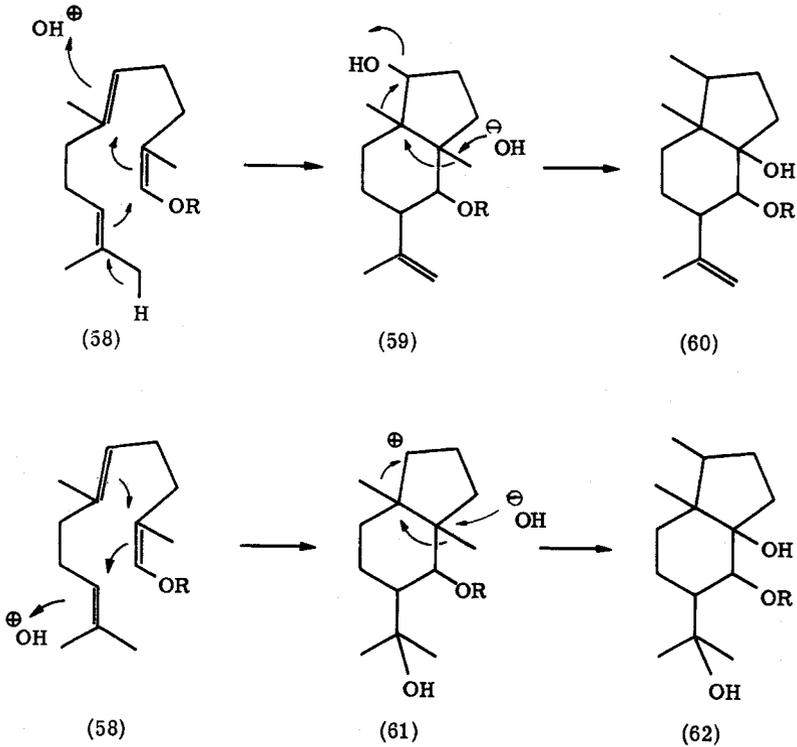


Im Lichte der inzwischen von L. Ruzicka<sup>38,39,40)</sup> begründeten biogenetischen Isoprenregel scheint es jedoch naheliegend, dass die Naturstoffe vom Typus des Picrotoxinins (1) echte Sesquiterpene darstellen. Der besondere Reiz dieser Bitterstoffe und Alkaloide liegt nun gerade darin, dass aus theoretischen Betrachtungen nicht a priori hervorgeht, auf welchem Wege das bicyclische Grundgerüst dieser Verbindungen aus dem postulierten aliphatischen Vorläufer Farnesylpyrophosphat gebildet wird. In diesem Zusammenhang sind in letzter Zeit die folgenden Vorschläge unterbreitet worden:

Nach einer von A. D. Cross<sup>41)</sup> vorgelegten Hypothese (Schema 8) entsteht durch Cyclisation des Farnesylpyrophosphates (58) vorerst die Zwischenstufe (59), welche durch zweifache 1,2-Methylwanderung in den Grundkörper (60) übergeht. Eine Cyclisation in diesem Sinne kann in einer modifizierten Form auch durch

einen elektrophilen Angriff an der Isopropenylgruppe eingeleitet werden (58 → 61; 61 → 62) <sup>42</sup>.

Schema 8



Gegen diese Theorie sprechen folgende Argumente:

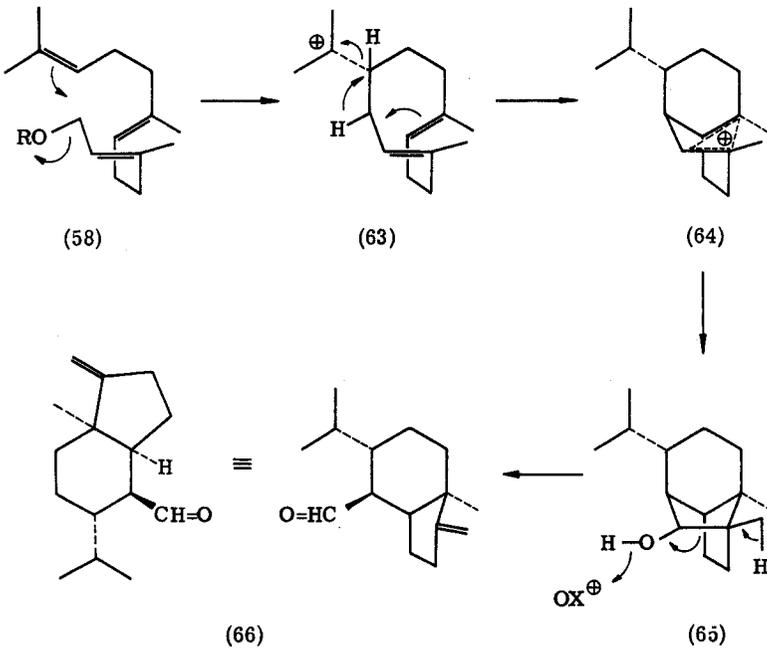
1. Nach beiden im Schema 8 dargestellten Varianten wird die Cyclisation des Farnesylpyrophosphates direkt mit der Einführung einer Hydroxylgruppe am C-6 und mit der Ausbildung einer Isopropenylgruppe (60) bzw. einer Hydroxyisopropylgruppe (62) in Beziehung gebracht. Dieser Verkoppelung muss jedoch die Tatsache entgegengestellt werden, dass alle bisher bekannten Al-

kaloide aus *Dendrobium nobile* \*) eine Isopropylkette enthalten, und dass zudem nur einzelne Verbindungen dieser Reihe eine Hydroxylgruppe am C-6 aufweisen.

2. Sämtliche Naturstoffe vom Typus des Picrotoxinins weisen eine cis-Verknüpfung der beiden carbocyclischen Ringe auf. Nach den postulierten Umlagerungen (59) → (60) bzw. (61) → (62) ist jedoch die Ausbildung eines trans-verknüpften Gerüsts unter Inversion am C-6 zu erwarten.

Ein weiterer formaler Weg, der auch die Ableitung anderer Sesquiterpene ermöglicht, wird durch das Schema 9 wiedergegeben. In diesem Falle wird die

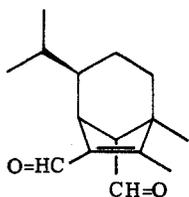
Schema 9



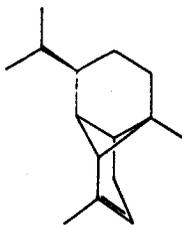
\*) Vgl. Seite 12.

Cyclisation des aliphatischen Vorläufers (58) durch eine Solvolyse der Pyrophosphatgruppierung eingeleitet. Das vorerst ausgebildete Kation (63) geht unter zweimaliger 1,2-Hydridverschiebung in das Carboniumion (64) über. In einem weiteren Schritt kann daraus unter Absättigung der positiven Ladung der Alkohol (65) entstehen. Schliesslich wird durch oxydative Fragmentierung der bicyclische Aldehyd (66) ausgebildet, der durch sekundäre enzymatische Vorgänge in die verschiedenen Naturstoffe übergehen kann\*).

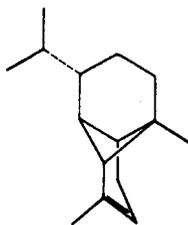
Eine Stütze für das obige Schema ergibt sich aus den experimentellen Untersuchungen von P. de Mayo et al.<sup>44, 45, 46</sup>, wonach die Biogenese des Helmintosporals (67) über ähnliche Umwandlungen verläuft. Dabei ist festzuhalten, dass die unterschiedliche Konfiguration der Isopropylgruppe einen analogen Verlauf der Biogenese nicht ausschliesst; was schon aus dem natürlichen Vorkommen der beiden epimeren Kohlenwasserstoffe Ylangen (68)<sup>47, 48</sup> und Copaen (69)<sup>49</sup> hervorgeht.



(67)



(68)



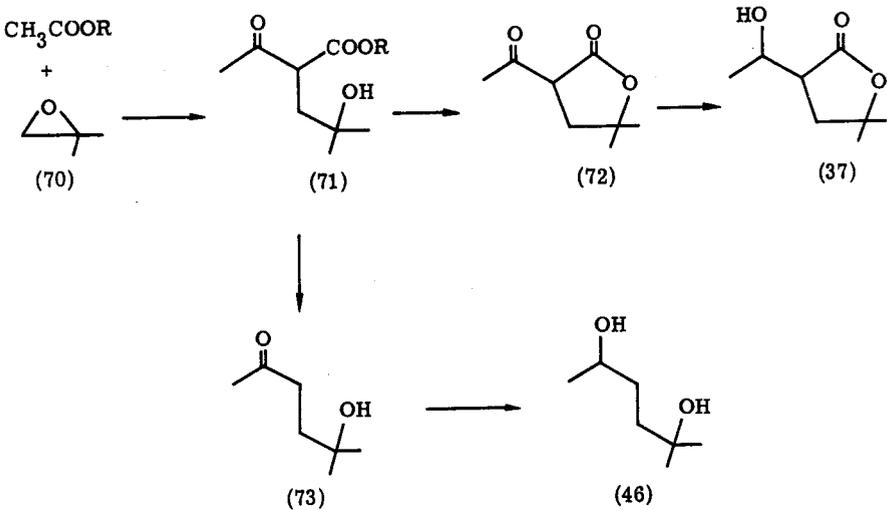
(69)

In unserem Laboratorium gelang es M. Biollaz<sup>50)</sup> kürzlich, radioaktives Tutin (4) und Coriamyrtin (5) durch Einbau von <sup>14</sup>C-2-Mevalonsäure sowie <sup>14</sup>C-4-Mevalonsäure in Zweige von *Coriaria japonica* A. GRAY zu gewinnen. Die Resultate der vorgenommenen Abbauersuche sind mit der im Schema 9 wiedergegebenen Ableitung kongruent; dagegen stimmt die festgestellte Verteilung der Radioaktivität nicht mit der Markierung überein, die nach der Hypothese von A. D. Cross<sup>41)</sup> zu erwarten wäre.

\*) Da biologische Hydroxylierungen angulärer Kohlenstoffatome unter Beibehaltung der Konfiguration verlaufen<sup>43)</sup>, bleibt die cis-Verknüpfung der beiden carbocyclischen Ringe bei der Einführung der C-6-Hydroxylgruppe erhalten.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Bitterstoffe Toxicodendrin (15), Dendrotoxin (37) und Codendrin (46) enthalten noch ein zusätzliches, drei oder vier Kohlenstoffatome umfassendes Strukturelement. Ueber die Herkunft der  $C_4$ -Einheit lassen sich in Analogie zu bekannten chemischen Reaktionen folgende Vermutungen anstellen: Aehnlich wie bei der Synthese einfacher  $\alpha$ -Acyl- $\gamma$ -lactone nach I. L. Knunjanz et al.<sup>51)</sup> kann das Anion eines geeigneten biologischen Derivates der Acetessigsäure (z.B. Coenzym A - Ester) die spirocyclische Epoxidgruppe eines Vorläufers vom Typ des Tutins (70) (Schema 10) unter Ringöffnung nucleophil angreifen. Das dabei entstehende Zwischenprodukt (71) kann einerseits unter Ausbildung des Lactons (72) und anschliessender enzymatischer Reduktion in Dendrotoxin (37) übergehen; andererseits kann daraus durch Hydrolyse der Estergruppe und anschliessende Decarboxylierung das Keton (73) gebildet werden, welches unter Reduktion der Carbonylgruppe in Codendrin (46) übergeht.

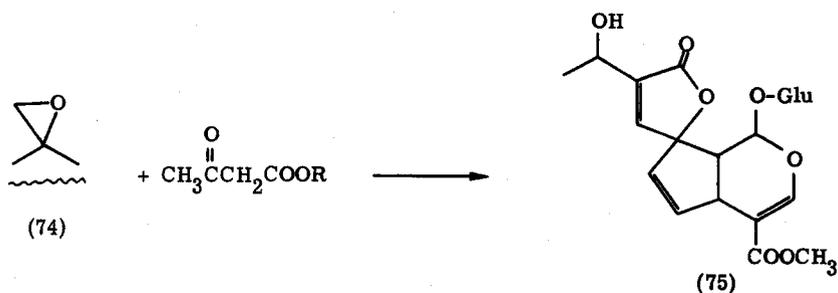
Schema 10



Die Biogenese des Toxicodendrins (15) lässt sich formal aus einer oxydierten Form (72) des Dendrotoxins im Sinne einer  $\alpha$ -Acyllacton-umlagerung nach F. Korte<sup>34)</sup> ableiten. Diese Reaktion wurde im Zusammenhang mit der strukturellen Verknüpfung der beiden Bitterstoffe bereits erwähnt. Das gemeinsame

Vorliegen dieser Verbindungen in den Nüssen von *Hyenanche globosa* LAMBERT lässt es als möglich erscheinen, dass auch in der pflanzlichen Zelle eine derartige Umlagerung vor sich geht.

Zur Zeit weiss man nicht, ob der Einbau der zusätzlichen C<sub>4</sub>-Einheit in Dendrotoxin und Toxicodendrin tatsächlich im Sinne der unterbreiteten Hypothese verläuft. Dagegen erbrachten H. Schmid, D. A. Yeowell<sup>52)</sup> für den Fall des Plumierids (75) den Nachweis, dass Acetessigsäure als Vorläufer für das mit einem Terpengerüst verbundene C<sub>4</sub>-Fragment zu betrachten ist. Die Autoren lassen die Frage nach dem Verlauf dieser Verknüpfung offen. In Anlehnung an die



obigen Überlegungen zur Biogenese des Dendrotoxins lässt sich nun vermuten, dass Plumierid (75) ebenfalls auf dem Weg über eine Epoxyverbindung (74) gebildet wird.

## EXPERIMENTELLER TEIL

---

### ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

Die Schmelzpunkte wurden in einer evakuierten Kapillare auf dem Apparat nach Tottoli bestimmt und sind korrigiert.

Die optischen Drehungen wurden mit wenigen, speziell erwähnten Ausnahmen in Feinspritzlösung in einem Rohr von 10 cm Länge gemessen. Die angegebenen spezifischen Drehungen wurden aus den am ZEISS-Polarimeter abgelesenen Werten nach der Drude-Gleichung auf 589 nm extrapoliert.

Zur Aufnahme der UV-Absorptionsspektren in Feinsprit diente ein PERKIN-ELMER-Spektrograph (Modell 137).

Die IR-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer (Modell 21) mit NaCl-Prisma in Chloroform aufgenommen.

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte auf den Apparaten vom Typ AEI MS 2/H oder HITACHI-PERKIN-ELMER RMU 6A. Die in Klammern gesetzten Werte der prozentualen Intensität der einzelnen Peaks sind auf den base-peak (100 %) bezogen.

Die Protonenresonanz-Spektren wurden mit einem VARIAN A-60 oder A-100-Spektrographen aufgenommen. Die Lage der Signale ist in ppm bezüglich Tetramethylsilan als interne Referenz ( $\delta = 0$ ) angegeben. Spin-spin-Wechselwirkungen werden durch die in cps ausgedrückten Kopplungskonstanten (J) und mit Hilfe folgender Abkürzungen charakterisiert: s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multiplett.

Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G (MERCK), aktiviert bei 120°C, als Adsorbens verwendet. Die Flecken wurden durch Besprühen der Platten mit 50% Schwefelsäure und anschliessendes Erwärmen sichtbar gemacht. Für präparative Trennungen wurden mit Kieselgel PF<sub>254</sub> (MERCK) bestrichene Platten verwendet (Schichtdicke 1,5 - 2 mm).

Zur Säulenchromatographie diente Kieselgel (MERCK) der Korngrösse 0,05 - 0,2 oder < 0,08 mm.

Uebliches Aufarbeiten bedeutet: Aufnahme der auf Eis oder Wasser gegossenen Reaktionslösung mit Aether/Chloroform (4:1), wenn nötig Abtrennung saurer und basischer Komponenten mit 2n Schwefelsäure resp. 2n Natriumbicarbonat, Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und anschliessendes Eindampfen der organischen Phase am Vakuum.

Bei Oxydationen mit Chrom(VI)-oxid wurde das nach der Vorschrift von E. R. H. Jones et al.<sup>53)</sup> angesetzte Reagens verwendet.

## ISOLIERUNG DER BITTERSTOFFE

Die Extraktion der Nüsse von Hyenanche globosa LAMBERT, die Aufarbeitung der Rohextrakte und die Trennung der Bitterstoffe durch Chromatographie an Kieselgel wurde bereits von M. Biollaz<sup>2)</sup> beschrieben. Die neuen Bitterstoffe Toxicodendrin (15), Dendrotoxin (37), Codendrin (46) und Capensin (56) wurden aus Nebenfraktionen dieser Chromatogramme und aus weiteren, nach demselben Verfahren aufgearbeiteten Chargen isoliert.

### TOXICODENDRIN (15)

Bei der chromatographischen Trennung der aufgearbeiteten Extrakte wurde Toxicodendrin (15) als erste Komponente mit Hexan/Essigester (1:1) eluiert. Die Substanz kristallisierte aus Methylenchlorid in Form feiner, farbloser Nadeln, die sich bei 272-274°C unter Braunfärbung zersetzen. Eine Probe wurde 5 Tage bei 120°C/0,003 Torr. getrocknet.

$$[\alpha]_D = +13,7^\circ \quad (c = 1,01)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 12'000$ )

IR-Spektrum (Nujol): 3470 (Hydroxyl), 3065 (Schulter), 1785 ( $\gamma$ -Lacton),  
1685 ( $\alpha, \beta$ -unges. Ester), 1645  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u.a.  $m/e = 392$  (4;  $M^+$ ), 361(7), 343(2), 332(3), 314(15),  
301(15), 300(74), 182(100)

$C_{20}H_{24}O_8$	Ber.	C 61,21 %	H 6,17 %
	Gef.	C 60,72 %	H 6,32 %

### Mono-O-acetyl-toxicodendrin (16)

105 mg Toxicodendrin (15) wurden in einem Gemisch von 1 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden bei Raumtemperatur wurden die Reagenzien unter wiederholtem Zusatz von Benzol am Wasserstrahlvakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und durch Kieselgel filtriert. Der dabei gewonnene weisse Schaum (107 mg) liess sich aus

Heptan in Form farbloser Nadeln kristallisieren. Das bei 170°C am Hochvakuum sublimierte Analysenpräparat wies einen Schmelzpunkt von 196°C auf.

$$[\alpha]_D = + 47^\circ \quad (c = 0,540)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 257 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 12'000$ )

IR-Spektrum: 3590 (Hydroxyl), 1785 ( $\gamma$ -Lacton), 1743 (O-Acetyl), 1696 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Methylester), 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{C} <$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 434$  (16;  $\text{M}^+$ ), 403 (6), 374 (2), 359 (23), 356 (14), 342 (71), 182 (100)

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_9$	Ber.	C 60,82 %	H 6,03 %
	Gef.	C 60,79 %	H 6,07 %

#### Ozonisation von Toxicodendrin (15)

Durch eine Lösung von 540 mg Toxicodendrin (15) in 20 ml Methylenchlorid wurde bis zur bestehenden Blaufärbung ein Ozon-Strom geleitet. Die Lösung wurde nach dem Einengen am Vakuum mit 100 ml Wasser versetzt und einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde in einer Stickstoff - Absorptionsanlage nach Resenius aufgefangen, die 100 ml einer salzsauren 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung enthielt<sup>\*)</sup>. Nach beendeter Destillation wurde der gebildete Niederschlag abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Umkristallisation aus Alkohol-Wasser ergab 52 mg Nadeln vom Schmelzpunkt 165°C. Die Mischprobe mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Formaldehyds zeigte keine Depression. Die Identität der beiden Derivate wurde auch dünnschichtchromatographisch bestätigt. (Laufmittel Benzol/Essigester 1:1).

Zur Isolierung der nicht dampfflüchtigen Reaktionsprodukte wurde die nach der Destillation verbliebene wässrige Lösung mit Ammoniumsulfat gesättigt und anschliessend während 3 Tagen mit Essigester kontinuierlich extrahiert. Bei der Chromatographie des erhaltenen Gemisches an 150 g Kieselgel wurden mit Essigester 153 mg einer dünnschichtchromatographisch einheitlichen Fraktion eluiert, die aus Essigester-Heptan igelförmig verwachsene Kristalle lieferte. Das am

---

\*) 2,4-Dinitrophenylhydrazonlösung: 250 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 42 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser gelöst und auf 250 ml mit Wasser verdünnt.

Hochvakuum getrocknete Präparat schmolz bei 162-163°C.

$$[\alpha]_D = -32,7^{\circ} \quad (c = 0,598)$$

UV-Spektrum: leer

IR-Spektrum: 3440 und 3360 (Hydroxyl), 1772 ( $\beta$ -Lacton), 1736, 1730 (Schulter) und 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{O}$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 366$  (5;  $\text{M}^+ - 60$ ), 307(100), 291(7), 246(4)

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$	Ber.	C 53,61 %	H 5,20 %
	Gef.	C 54,00 %	H 5,48 %

Es liegt das Ozonisationsprodukt (17) vor.

#### Iso-toxicodendrin (18)

110 mg Toxicodendrin (15) in 20 ml Essigester wurden in Gegenwart von 20 mg Palladiumkohle (10% Pd) hydriert. Bei einer Reaktionsdauer von 8 Stunden war keine Wasserstoffaufnahme festzustellen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde der Rückstand auf 2 Dünnschichtplatten (Schichtdicke 1,5 mm) aufgetragen, die mit Hexan-Essigester 1:1 eluiert wurden. Die Trennung ergab 10 mg eines nicht weiter untersuchten Nebenproduktes und 97 mg Hauptprodukt, das aus Heptan in Form feiner Nadeln vom Schmelzpunkt 212°C kristallisiert wurde.

$$[\alpha]_D = +76^{\circ} \quad (c = 0,879)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 12'400$ )

IR-Spektrum: 3590 (Hydroxyl), 1775 ( $\beta$ -Lacton), 1690 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ester), 1655  $\text{cm}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{C}<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 392$  (21;  $\text{M}^+$ ), 360(16), 300(4), 125(100)

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$	Ber.	C 61,21 %	H 6,17 %
	Gef.	C 61,13 %	H 6,19 %

#### Toxicodendrinon (19)

Eine Lösung von 51 mg Toxicodendrin (16) in 20 ml Aceton wurde tropfenweise mit 0,5 ml standartisierter Chrom(VI)-oxidlösung versetzt und während

10 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das überschüssige Reagens wurde anschliessend durch Zugabe von Methanol zerstört. Normale Aufarbeitung des auf Eis gegossenen Reaktionsgemisches ergab 46 mg Rohprodukt, das aus Heptan in Form feiner Nadelchen kristallisierte. Die wiederholt aus Heptan umkristallisierte Verbindung schmolz bei 221 - 222°C nach vorherigem Sintern bei 215°C. Zur Analyse gelangte eine bei 150°C sublimierte Probe.

$$[\alpha]_D = +47,7^\circ (c = 0,758) \quad [\alpha]_D = +48,4^\circ (c = 0,339; \text{CHCl}_3)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm } (\epsilon = 10^5/500)$

IR-Spektrum: 3585 (Hydroxyl), 1806 (Schulter), 1788 ( $\gamma$ -Lacton),  
1724 (6-Ringketon), 1696 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ester), 1658  $\text{cm}^{-1}$   
( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 390 (23; M^+)$ , 373(2), 359(23), 330(3), 298(3),  
222(35), 43(100)

$C_{20}H_{22}O_8$	Ber.	C 61,53 %	H 5,68 %
	Gef.	C 61,47 %	H 5,52 %

#### Iso-toxicodendrinon (20)

120 mg Toxicodendrinon (19) in 10 ml Essigester wurden mit 20 mg Palladiumkohle während 15 Stunden hydriert. Die Lösung wurde anschliessend durch Celite filtriert, und zur Trennung auf zwei Dünnschichtplatten aufgetragen, die mit Benzol-Aether (3:1) eluiert wurden. Man erhielt dabei 9 mg eines nicht weiter untersuchten Nebenproduktes, 21 mg einer Mischfraktion sowie 41 mg aus Aether-Pentan kristallisierbares Isotoxicodendrinon (20). Zweimaliges Umkristallisieren und anschliessende Sublimation ergaben ein Präparat vom Smp. 201-202°C.

$$[\alpha]_D = +238^\circ (c = 0,722)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 241-248 \text{ nm } (\epsilon = 12^9/50)$

IR-Spektrum: 3580 (Hydroxyl), 1805 (Schulter), 1775 ( $\gamma$ -Lacton), 1720 (6-Ringketon), 1700 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ester), 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 391(2)$ , 390(9;  $M^+$ ), 372(1), 360(2), 359(8),  
358(3), 182(91), 125(100)

$C_{20}H_{22}O_8$	Ber.	C 61,53 %	H 5,68 %
	Gef.	C 61,64 %	H 5,47 %

### Cyclischer Aether (22)

Eine Lösung von 80 mg Toxicodendrinon (19) in 8 ml Eisessig wurde mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und anschliessend über Nacht stehen gelassen. Nach dem Eindampfen am Vakuum wurde der gelblich gefärbte Rückstand dünnschichtchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 1:1). Kristallisation aus Essigester/Hexan ergab 43 mg farblose Plättchen vom Smp. 268-270°C, die sich im Hochvakuum unverändert sublimieren liessen.

$$[\alpha]_D = -71,0^{\circ} \quad (c = 0,952 \text{ in Chloroform})$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 253 \text{ nm} \quad (\epsilon = 10'200)$

IR-Spektrum: 1815, 1793 ( $\gamma$ -Lacton), 1729 (6-Ringketon), 1700 ( $\alpha, \beta$ -unge-sättigter Ester), 1662  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u.a.  $m/e = 390 (16; M^+)$ , 359(8), 343(3), 330(2), 43(100)

$C_{20}H_{22}O_8$	Ber.	C 61,53 %	H 5,68 %
	Gef.	C 61,52 %	H 5,71 %

### Dibrom-derivat aus Toxicodendrin (24)

97 mg Toxicodendrin (15) wurden in 1 ml Dioxan unter Erwärmung gelöst und tropfenweise bis zur bestehenden Gelbfärbung mit Bromwasser versetzt. Das nach einem Tag normal aufgearbeitete Produkt wurde wiederholt aus Hexan/Di-isopropyläther umkristallisiert, wobei man 88 mg farblose Nadeln erhielt, die sich bei 154-157°C unter Braunfärbung zersetzten.

$$[\alpha]_D = -100^{\circ} \quad (c = 1,21)$$

UV-Spektrum: Endabsorption ( $\epsilon = 3500$ )

IR-Spektrum: 3570 und 3340 (Hydroxyl), 1782 ( $\gamma$ -Lacton), 1737  $\text{cm}^{-1}$  (Ester)

Massenspektrum: u.a.  $m/e = 570(1)$ , 568(1;  $M^+$ ), 548(1), 491(7), 489(11), 472(22), 470(29), 429(18), 427(19), 391(29), 373(19), 360(21), 359(89), 43(100)

$C_{20}H_{24}O_9Br_2$	Ber.	C 42,28 %	H 4,26 %	Br 28,13 %
	Gef.	C 42,29 %	H 4,21 %	Br 27,73 %

### Cyclischer Aether (25)

Eine Lösung von 105 mg Toxicodendrin (15) in 5 ml Eisessig wurde während 2 Stunden mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt und anschliessend 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der Rückstand aus Essigester/Hexan kristallisiert. Die entstandenen farblosen Nadeln schmolzen bei 258-259°C und liessen sich am Hochvakuum bei 200°C unzersetzt sublimieren.

$$[\alpha]_D = -94,6^\circ \quad (c = 1,139)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm} \quad (\epsilon = 13'700)$

IR-Spektrum: 3590 (Hydroxyl), 1783 ( $\gamma$ -Lacton), 1692 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ester), 1655  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 392(54; M^+)$ , 374(10), 361(25), 360(30), 344(16), 332(14), 318(10), 43(100)

$C_{20}H_{24}O_8$	Ber.	C 61,21 %	H 6,17 %
	Gef.	C 61,02 %	H 5,86 %

### Ozonisation des cyclischen Aethers (22)

Durch eine Lösung von 126 mg des cyclischen Aethers (22) in 25 ml Methylchlorid wurde bei -80°C während 4 Minuten ein Ozon - Sauerstoff - Strom geleitet. Zur Entfernung des überschüssigen Ozons wurde anschliessend während 30 Minuten mit Sauerstoff gespült, wobei die tief blaue Farbe der Lösung wieder verschwand. Das entstandene Ozonid wurde mit Wasserstoff in Gegenwart von 100 mg Palladiumkohle gespalten. Aus der durch eine Celite-Schicht filtrierten Lösung erhielt man nach dem Einengen am Vakuum 135 mg des rohen Ozonisationsproduktes. Dreimalige Umkristallisation aus Chloroform-Alkohol lieferte Kristalle vom Smp. 175-177°C.

$$[\alpha]_D = -117^\circ \quad (c = 0,642 \text{ in Chloroform})$$

UV-Spektrum: leer  
IR-Spektrum: 1810, 1791 ( $\gamma$ -Lacton), 1740 (Schulter), 1733  $\text{cm}^{-1}$ .  
Massenspektrum: u. a.  $m/e = 362(2; M^+ - 60)$ , 346(4), 334(2), 303(15),  
287(100)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$	Ber.	C 56,87 %	H 5,25 %
	Gef.	C 56,64 %	H 5,09 %

Es liegt das Ozonisationsprodukt (26) vor.

#### Des-acetyl-Verbindung (27)

30 mg der Verbindung (26) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml Eisessig während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Eisessigs unter Vakuum wurde der in Essigester aufgenommene Rückstand durch Filtration über Kieselgel entfärbt. Durch Anspritzen des Rohproduktes mit Alkohol erhielt man 15 mg prismatische Kristalle. Dreimaliges Umkristallisieren ergab ein Präparat vom Schmelzpunkt 165-167°C, das vor der Analyse 3 Tage am Hochvakuum getrocknet wurde.

$[\alpha]_D = -79,4^\circ$  ( $c = 0,491$  in Chloroform)

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 274 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6500$ )  
IR-Spektrum: 1815, 1792 ( $\gamma$ -Lacton), 1735, 1704 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigte Carbonylgruppe), 1631  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )  
Massenspektrum: identisch mit Spektrum der Verbindung (26)  

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_8$	Ber.	C 59,66 %	H 5,01 %
	Gef.	C 59,32 %	H 4,94 %

#### Dimethylester (32)

110 mg Toxicodendrin (15), gelöst in 20 ml absolutem Methanol, wurden mit 240 mg Natriumborhydrid während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Ansäuern der abgekühlten Lösung mit 2n Schwefelsäure und normale Aufarbeitung ergaben ein farbloses Öl, das an 25 g Kieselgel mit Essigester chromatographiert wurde. Dabei wurden 65 mg einer einheitlichen Substanz gewonnen, die nach zweimaligem

Umkristallisieren aus wenig Aether einen Schmelzpunkt von 174-175°C aufwies. Das zur Analyse gelangende Präparat wurde während 24 Stunden am Hochvakuum bei 80°C getrocknet.

$$[\alpha]_D = +124^\circ \quad (c = 0,878)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 10^4750$ )

IR-Spektrum: 3550 (Hydroxyl), 1727 (ges. Ester), 1695 (unges. Ester),  
1657  $\text{cm}^{-1}$  ( $>\text{C}=\text{C}<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 424(78; \text{M}^+)$ , 406(11), 393(20), 374(22), 364(4),  
346(9), 43(100)

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber.	C 59,42 %	H 6,65 %
	Gef.	C 59,15 %	H 6,99 %

#### Acetylierung des Dimethylesters (32)

170 mg Dimethylester (32) wurden in 5 ml Acetanhydrid/Pyridin (1:1) 2 Tage lang bei Raumtemperatur acetyliert. Nach Entfernung der Reagenzien am Vakuum wurde das verbliebene, leicht gelbliche Oel an 25 g Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan/Essigester wurden 105 mg einer von Nebenprodukten befreiten, farblosen Substanz eluiert, die sich aus Aether in Form prismatischer Kristalle abschied. Das erhaltene Mono-O-acetylderivat (34) schmolz bei 116-117°C nach vorherigem Sintern bei 111°C.

$$[\alpha]_D = +111^\circ \quad (c = 0,937)$$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 255 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 10^4750$ )

IR-Spektrum: 3550 (Hydroxyl), 1726 (ges. Ester), 1698 ( $\alpha, \beta$ -unges. Ester),  
1657  $\text{cm}^{-1}$  ( $>\text{C}=\text{C}<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 466(64; \text{M}^+)$ , 448(8), 435(19), 416(19), 388(11),  
374(10), 43(100)

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$	Ber.	C 59,22 %	H 6,48 %
	Gef.	C 59,10 %	H 6,45 %

## 2-O-Methyläther (45)

Zu einer Lösung von 144 mg des cyclischen Aethers (25) in 3 ml Dimethylformamid wurden 200 mg Methyljodid und 500 mg frisch gefälltes Silberoxid gegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren während 2 Tagen auf 50-55°C erwärmt. Abfiltrieren des Katalysators und normale Aufarbeitung ergaben 129 mg gelbliches Oel, das an 25 g Silicagel chromatographiert wurde. Mit dem Laufmittel Chloroform/Essigester/Methanol (50:45:5) konnten 79 mg einer einheitlichen Fraktion eluiert werden, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol lange Nadeln vom Smp. 231-236<sup>0</sup> ergab. Zur Analyse gelangte eine am Hochvakuum bei 200<sup>0</sup>C sublimierte Probe.

$[\alpha]_D = -79,3^{\circ}$  (c = 0,406 in Chloroform)

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 11'300$ )

IR-Spektrum: 1786 ( $\gamma$ -Lacton), 1695 ( $\alpha, \beta$ -ungesättigter Ester),  
1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u. a. m/e = 406(96;  $M^+$ ), 391(20), 388(13), 375(89),  
374(100), 359(12), 346(31), 332(40), 315(10)

$C_{21}H_{26}O_8$	Ber.	C 62,06 %	H 6,45 %
	Gef.	C 61,59 %	H 6,83 %

## DENDROTOXIN (37)

Das durch sorgfältiges Chromatographieren von Hyenanchin (2) abgetrennte Dendrotoxin (38) kristallisierte aus Methanol/Essigester/Petroläther. Erhitzen der Verbindung führte zu einer leichten Gelbfärbung bei ca. 220°C und zur vollständigen Zersetzung bei 248-249<sup>0</sup>C.

$[\alpha]_D = -60,8^{\circ}$  (c = 0,461)

UV-Spektrum: leer

IR-Spektrum (Nujol): 3540 und 3360 (Hydroxyl), 1760  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -Lacton)

Massenspektrum: u. a. m/e = 412(1;  $M^+$ ), 394(6), 379(5), 368(3), 362(1),  
309(5), 292(46), 59(100)

$C_{20}H_{28}O_9$	Ber.	C 58,24 %	H 6,84 %
	Gef.	C 57,98 %	H 6,44 %
		C 58,09 %	H 6,96 %
		C 58,24 %	H 6,90 %

### Di-O-acetyl-dendrotoxin (38)

70 mg Dendrotoxin (37) wurden bei Raumtemperatur während 2 Tagen mit Acetanhydrid/Pyridin (1:1) acetyliert. Eindampfen zur Trockne und Filtration des in Essigester gelösten Rückstandes durch Kieselgel ergaben 82 mg Rohprodukt, das aus Essigester/Petroläther/Hexan Kristalle vom Schmelzpunkt 217-218°C lieferte.

$$[\alpha]_D = -3,5^\circ \quad (c = 0,559)$$

IR-Spektrum: 3540 (Hydroxyl), 1774 ( $\gamma$ -Lacton), 1730  $cm^{-1}$  (O-Acetyl)

Massenspektrum: u.a. m/e = 436(32;  $M^+$  - 60), 421(9), 391(6), 379(12), 361(13), 175(100)

$C_{24}H_{32}O_{11}$	Ber.	C 58,05 %	H 6,50 %
	Gef.	C 58,10 %	H 6,52 %

### Dendrotoxinon (39)

215 mg Dendrotoxin (37) in 40 ml Aceton wurden bei Raumtemperatur durch tropfenweise Zugabe von Jones-Reagens<sup>53)</sup> oxydiert. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch mit Methanol versetzt, auf Eis gegossen und normal aufgearbeitet. Anschliessende Filtration des Rohproduktes durch eine Kieselgel-Schicht ergab 201 mg weissen Schaum, der aus Heptan/Essigester in Form farbloser Nadeln kristallisierte. Die Verbindung zersetzte sich unter Gelbfärbung bei 234-236°C. Vor der Verbrennungsanalyse wurde die eingewogene Probe 48 Stunden über Phosphorpentoxid getrocknet.

$$[\alpha]_D = -63,0^\circ \quad (c = 0,589)$$

UV-Spektren: a) in Feinsprit:  $\lambda_{max} = 256 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 1'500$ )  
 b) in Feinsprit/KOH:  $\lambda_{max} = 222 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 3'000$ )  
 $\lambda_{max} = 286 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 21'000$ )

IR-Spektrum: 3550 und 3410 (Hydroxyl), 1775 ( $\gamma$ -Lacton), 1721 (Ketogruppen), 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{C} <$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 410(6; \text{M}^+)$ , 392(4), 377(4), 348(2), 332(3), 306(4), 290(21), 43(100)

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_9$	Ber.	C 58,53 %	H 6,39 %
	Gef.	C 58,24 %	H 6,91 %

Bei der Eisen(III)-chlorid-Probe in methanolischer Lösung trat die charakteristische violette Färbung auf.

Umlagerung von Dendrotoxinon (39) zum Methylester (44)

370 mg Dendrotoxinon (39) wurden in 20 ml 0,55 n methanolischer Salzsäure 3 Tage lang am Rückfluss erhitzt. Einengen der Lösung, Neutralisation mit Natriumbicarbonat und Aufarbeitung mit Chloroform ergaben 341 mg eines leicht gelb gefärbten Gemisches, das durch Chromatographie aufgetrennt wurde. Mit Chloroform/Essigester/Methanol (50:48:2) wurden 117 mg einer von Nebenprodukten und Ausgangsmaterial freien Fraktion eluiert. Kristallisation aus Hexan/Essigester und Sublimation bei  $180^\circ\text{C}/0,002 \text{ mm}$  lieferten ein farbloses Präparat vom Smp.  $266-270^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = -30,7^\circ$  ( $c = 0,607$ )

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 9700$ )

IR-Spektrum: 3580 und 3450 (Hydroxyl), 1778 ( $\gamma$ -Lacton), 1692 ( $\alpha, \beta$ -unges. Ester), 1657  $\text{cm}^{-1}$  ( $> \text{C}=\text{C} <$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 424(2; \text{M}^+)$ , 393(4), 346(14), 333(20), 332(100), 300(4)

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_9$	Ber.	C 59,42 %	H 6,18 %
	Gef.	C 59,12 %	H 6,65 %

Anhydro-derivat (45)

Eine Lösung von 117 mg Umlagerungsprodukt (44) in 5 ml Pyridin wurde tropfenweise mit 0,5 ml Phosphoroxychlorid versetzt und während 8 Minuten am Rückfluss gekocht. Extraktion der nach dem Abkühlen vorsichtig auf Eis gegossenen Reaktionslösung mit Aether und Behandlung der organischen Phase mit 2n Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und Wasser, ergab nach dem Eindampfen 107 mg gelbes Oel. Bei der anschliessenden Chromatographie an 20 g Silicagel erhielt man durch Eluieren mit Chloroform/Essigester/Methanol (50:48:2) 36 mg weisse, schaumige Substanz, die sich in Form feiner Nadeln aus Aethanol kristallisieren liess. Die am Hochvakuum sublimierbare Verbindung schmolz unscharf bei 228-230°C.

$$[\alpha]_D = -79,8^\circ \quad (c = 0,388 \text{ in Chloroform})$$

Eine Mischprobe mit 2-O-Methyl-cyclototoxicodendrin zeigte keine Schmelzpunkts-Depression. Die Substanzen waren nach IR-, UV- und Massenspektrum identisch \*).

CODENDRIN (46)

Codendrin (46) wurde bei der chromatographischen Trennung verschiedener Essigester-Extrakte als letzte Komponente eluiert (Essigester/Methanol 95:5). Die in farblosen Nadeln aus Hexan/Essigester kristallisierende Substanz schmolz bei 188-192°C.

$$[\alpha]_D = +13,6^\circ \quad (c = 0,926)$$

UV-Spektrum: Schwache Endabsorption ( $\lambda = 1800$ )

IR-Spektrum (Nujol): 3490 und 3420 (Hydroxyl), 1791 ( $\gamma$ -Lacton), 1648  $\text{cm}^{-1}$   
( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 354(1; M^+)$ , 336(8), 318(4), 303(4), 292(8), 281(3), 253(7), 114(100)

$C_{18}H_{26}O_7$	Ber.	C 61,00 %	H 7,40 %
	Gef.	C 61,09 %	H 7,31 %

\*) Vgl. Seite 73.

### Di-O-Acetyl-codendrin (47)

97 mg Codendrin (46) wurden zur Acetylierung in 2 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdampfen der Reagenzien am Vakuum unter wiederholtem Zusatz von Benzol wurde das Rohprodukt an 20 g Kieselgel chromatographiert, wobei mit Hexan/Essigester (1:1) 112 mg einer dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Fraktion eluiert werden konnten. Die Verbindung lag als stark hygroskopisches, farbloses Öl vor und lieferte bei der Verbrennungsanalyse keine befriedigenden Werte.

$$[\alpha]_D = +31,9^{\circ} \quad (c = 1,45)$$

IR-Spektrum: 3597 (Hydroxyl), 1786 ( $\beta$ -Lacton), 1736 und 1240 (O-Acetyl), 1654  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 378(3; M^+ - 60)$ , 360(2), 323(7), 319(10), 318(45), 300(6), 43(100).

### Cyclischer Aether (48)

162 mg Di-O-acetyl-codendrin (47) wurden in 10 ml Eisessig gelöst und nach Sättigung mit Chlorwasserstoff zwei Tage bei Raumtemperatur belassen. Das nach dem Eindampfen am Vakuum verbliebene gelbe Öl wurde an 25 g Kieselgel mit Hexan/Essigester (1:1) chromatographiert. Dabei erhielt man 58 mg einer von Nebenprodukten freien Fraktion, die sich aus wenig wässrigem Alkohol in Form farbloser Nadeln kristallisieren liess. Die sublimierbare Verbindung schmolz schmelzend zwischen 197 und 201°C.

$$[\alpha]_D = -92,5^{\circ} \quad (c = 0,348)$$

IR-Spektrum: 3595 (Hydroxyl), 1782 ( $\beta$ -Lacton), 1728 und 1240  $\text{cm}^{-1}$  (O-Acetyl)

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 378(15; M^+ - 60)$ , 360(2), 349(3), 335(4), 318(83), 295(59), 141(100).

$C_{22}H_{30}O_9$	Ber.	C 60,26 %	H 6,90 %
	Gef.	C 60,09 %	H 6,87 %

### Oxydation von Codendrin (46)

Eine Lösung von 220 mg Codendrin (46) in 20 ml Aceton wurde bis zur bestehenden Gelbfärbung mit Chromsäure-Reagens nach Jones<sup>53)</sup> versetzt. Aus dem nach 15 Minuten mit Chloroform aufgearbeiteten Gemisch erhielt man 212 mg farbloses Material.

Die bei der Oxydation gewonnene Substanz wurde in 20 ml absolutem Methanol nach Zugabe katalytischer Mengen Eisen(III)-chlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Erneute Aufarbeitung der eingedampften Lösung lieferte 201 mg eines nach Dünnschichtchromatogramm zur Hauptsache aus zwei Substanzen bestehenden Gemisches, das wegen seiner Empfindlichkeit gegenüber Kieselgel unter möglichst raschem Eluieren chromatographiert wurde.

a) Die mit Hexan/Essigester (3:1) als Fließmittel gewonnenen Fraktionen 59-106 ( $\bar{a}$  je 3 ml) ergaben nach dem Eindampfen 87 mg kristallinen Rückstand. Eine dreimal aus Aether umkristallisierte Probe wies nach eintägigem Trocknen am Hochvakuum bei 80°C einen Schmelzpunkt von 180-182°C auf.

$$[\alpha]_D = + 62,0^\circ \quad (c = 0,443)$$

IR-Spektrum: 3585 (Hydroxyl), 1805 (Schulter), 1788 ( $\gamma$ -Lacton),  
1714 (6-Ringketon), 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $>\text{C}=\text{C}<$ )

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 364(1; M^+)$ , 349(2), 333(18), 304(3), 247(8),  
43(100)

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7$	Ber.	C 62,62 %	H 6,64 %
	Gef.	C 62,74 %	H 6,78 %

Es liegt die Verbindung (52) vor.

b) Nach den Mischfraktionen 107-147 (45 mg) eluierte man in den Fraktionen 148-187 22 mg der zweiten Verbindung. Das aus Aether umkristallisierte und anschliessend sublimierte Epi-methylketal (53) zersetzte sich schleppend zwischen 210-215°C.

$$[\alpha]_D = + 31,4^\circ \quad (c = 0,309)$$

IR-Spektrum: Bis auf geringe Unterschiede im fingerprint-Gebiet identisch mit dem Spektrum der epimeren Verbindung (52).

**Massenspektrum:** Einige peaks unterhalb  $m/e = 150$  weichen bezüglich Intensität vom Spektrum der Verbindung (52) ab.

$C_{19}H_{24}O_7$	Ber.	C 62,62 %	H 6,64 %
	Gef.	C 62,14 %	H 6,62 %

Es liegt die Verbindung (53) vor.

**Triketon (54)**

292 mg Codendrin (46) wurden in 20 ml Aceton gelöst und mit 1m Chromsäure-Reagens<sup>53)</sup> versetzt. Nach 20 Minuten wurde normal aufgearbeitet, wobei nach dem Abdampfen des Aethers ein farbloses Oel verblieb. Dieses wurde in 10 ml Acetanhydrid gelöst und nach Zugabe von 150 mg wasserfreiem Natriumacetat während 20 Minuten am Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung des vorerst mit 2n Natriumbicarbonatlösung neutralisierten Reaktionsgemisches ergab 235 mg gelbes Oel. Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (1:1) als Laufmittel lieferte 119 mg eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Produktes, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 111-112°C schmolz. Eine Analysenprobe wurde während drei Tagen bei 70°C am Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = -127^{\circ} \quad (c = 0,830)$$

UV-Spektrum:	a) in Feinsprit:	$\lambda_{\max} = 229 \text{ nm} \quad (\epsilon = 4'750)$
		$\lambda_{\max} = 271 \text{ nm} \quad (\epsilon = 6'680)$
	b) Do. + KOH	$\lambda_{\max} = 249 \text{ nm} \quad (\epsilon = 10'400)$

**IR-Spektrum:** 1806 (Schulter), 1792 ( $\gamma$ -Lacton), 1712-1692 (Keto), 1650 und 1630  $\text{cm}^{-1}$  ( $>C=C<$ )

**Massenspektrum:** u. a.  $m/e = 332(2; M^+)$ , 314(0,5), 304(0,5), 289(1), 275(0,5), 233(1), 112(97), 99(100)

$C_{18}H_{20}O_6$	Ber.	C 65,05 %	H 6,07 %
	Gef.	C 65,19 %	H 6,20 %

### CAPENSIN (56)

Capensin (56) wurde im Verlaufe der chromatographischen Trennung mit Essigester eluiert. Die Verbindung kristallisiert aus Chloroform/Petroläther und zersetzt sich beim Erwärmen auf 202-208°C.

$$[\alpha]_D = -53,0^{\circ} \quad (c = 1,02)$$

UV-Spektrum: leer

IR-Spektrum (Nujol): 3220 (Hydroxyl), 1776  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -Lacton)

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 326(3; M^+)$ , 308(5), 295(3), 279(3), 276(3), 267(4), 59(100)

$C_{16}H_{22}O_7$	Ber.	C 58,88 %	H 6,80 %
	Gef.	C 59,07 %	H 6,64 %

### O-Acetyl-capensin (57)

110 mg Capensin (56) wurden in einem Gemisch von 5 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin während zwei Tagen bei Raumtemperatur acetyliert. Nach dem Abdampfen der Reagenzien am Wasserstrahlvakuum wurde der verbliebene Rückstand in wenig Essigester gelöst und durch Kieselgel filtriert. Durch Kristallisation mit Essigester/Petroläther erhielt man 83 mg farblose Nadeln, deren Schmelzpunkt 183°C betrug.

$$[\alpha]_D = -26,4^{\circ} \quad (c = 0,576)$$

IR-Spektrum: 3555 (Hydroxyl), 1760 (breit;  $\gamma$ -Lacton, Acetyl), 1232  $\text{cm}^{-1}$  (Acetyl)

Massenspektrum: u. a.  $m/e = 368(0,5; M^+)$ , 353(0,5), 350(0,5), 308(3), 294(5), 43(100)

$C_{18}H_{24}O_8$	Ber.	C 58,69 %	H 6,57 %
	Gef.	C 58,85 %	H 6,41 %

Tabelle 8 Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren der Umwandlungsprodukte von Toxicodendrin (15)

Verb.	Lsm.	C-2-H	C-3-H	C-4-H	C-5-H	C-7-H	C-9-H	C-10-H	C-11-H	C-12-H	C-14-H <sub>A</sub>	C-14-H <sub>B</sub>	C-19-H	C-16-OCH <sub>3</sub>
15	b	4,51 m	4,76 m	3,30 m	3,28 m	1,32 s 1,40 s	5,02 m	1,90 s	3,90 3,63 AB (2,5)	3,93 dd (1,5;15)	3,93 dd (1,5;15)	2,72 dd (1,5;15)	2,20 t (1,5)	3,77 s
16	a	5,47 m	4,95 m	3,2 m	3,2 m	1,22 s 5,0 m	5,0 m	1,95 s	3,80 3,53 AB (2,5)	3,80 dd (1,5;15)	3,95 dd (1,5;15)	2,78 dd (1,5;15)	2,21 t (1,5)	3,72 s  O-Ac: 2,02 s
17	a	ca. 3,9 m	4,95 m 5,10 m	ca. 3,3 m	ca. 3,3 m	1,30 s 1,40 s	2,37 s	2,37 s	3,96 4,38 AB (2,5)	3,4 m	3,4 m	3,4 m	2,07 s 2,13 s	3,83 s
18	a	ca. 3,8 m	5,16 m	3,80 s	3,80 s	1,30 s	1,75 s	1,75 s	3,80 3,51 AB (2,5)	3,55 dd (1,5;15)	3,55 dd (1,5;15)	2,89 dd (1,5;15)	2,18 t (1,5)	3,68 s
19	a		4,78 dd (2;4)	3,42 m	3,40 d (1,5)	1,32 s 4,47 m 4,93 m	4,47 m 4,93 m	1,95 s	3,87 3,62 AB (2,5)	3,87 3,66 AB (2,5)	2,73 q (1,5)	2,73 q (1,5)	2,22 t (1,5)	3,70 s
20	a		5,15 s	3,73 s	3,73 s	1,28 s	1,78 s	1,88 s	3,93 3,66 AB (2,5)	3,93 3,66 AB (2,5)	2,82 q (1,5)	2,82 q (1,5)	2,22 t (1,5)	3,70 s
22	a		4,63 dd (2;4)	ca. 3,3 m	ca. 3,3 m	1,60 s	1,45 s	1,45 s	3,75 3,57 AB (2,5)	3,75 3,57 AB (2,5)	2,80 q (1,5)	2,80 q (1,5)	2,23 t (1,5)	3,70 s
24	a	4,15 d (3)	4,95 m	ca. 3,2 m	ca. 3,2 m	1,57 s	3,65 s	1,57 s	3,60 4,03 AB (2,5)	3,60 4,03 AB (2,5)	4,42 3,70 AB (16,5)	4,42 3,70 AB (16,5)	1,87 s	3,82 s
25	a*	4,13 d (3,5)	4,73 m	3,19 m	3,11 dd (1,5; 5,5)	1,38 s	1,53 s	1,53 s	3,42 3,58 AB (2,5)	3,42 3,58 AB (2,5)	3,77 dd (1,5;15)	2,67 dd (1,5;15)	2,21 t	3,89 s
28	a		4,75 m	ca. 3,5 m	ca. 3,5 m	1,55 s	1,47 s	1,47 s	3,87 4,45 AB (2,5)	3,87 4,45 AB (2,5)	3,13 3,57 AB (16)	3,13 3,57 AB (16)	2,12 s	3,92 s
27	a		4,70 m	ca. 3,4 m	ca. 3,4 m	1,63 s	1,35 s	1,45 s	3,97 4,97 AB (2,5)	3,97 4,97 AB (2,5)	6,95 s	6,95 s	3,87 s	
32	a	3,93 s	3,51 dd (2,5; 5,5)	ca. 3,0 m	ca. 3,0 m	1,04 s 4,95 m	4,80 m 4,95 m	1,80 s	3,83 5,0 AB (2,5)	3,83 5,0 AB (2,5)	2,87 m	2,87 m	2,20 t	COOCH <sub>3</sub> : 3,68 s 3,75 s
34	a*	3,92 s	4,97 dd (2,5; 5,5)	ca. 3,0	ca. 3,0	1,10 s	4,85 m	1,73 s	3,80 4,88 AB (2,5)	3,80 4,88 AB (2,5)	2,92 m	2,92 m	2,20 t	COOCH <sub>3</sub> : 3,72 s; OAc: 2,03 s

a Chloroform

b Chloroform/Trifluoressigsäure

\* Detaillierte Angaben über die Spin-spin-Wechselwirkungen ergeben sich aus den Doppelsonanz-Experimenten.

Tabelle 9 Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren der Umwandlungsprodukte von Dendrotoxin (37)

Verb.	Lsm.	C-2-H	C-2-OCH <sub>3</sub>	C-3-H	C-4-H	C-5-H	C-7-H	C-9/10-H	C-11-H	C-12-H	C-14-H <sub>A</sub>	C-14-H <sub>B</sub>	C-17-H	C-18-H	C-19-H	Diverses
37	b	4,08 m	3,47 s	5,05 d (5)	2,77 dd (4;5)	3,26 d (4)	1,42 s	1,57 s 1,59 s	4,00 AB (2,5)	3,70 AB (2,5)	3,72 dd (1;12)	2,37 dd (6;12)	3,35 m	4,50 m	1,36 d (6)	
38	a	4,30 d (1,5)	3,47 s	4,97 dd (1,5;5)	2,80 dd (4;5)	3,78 d (4)	1,30 s	1,38 s 1,45 s	4,60 AB (2,5)	3,46 AB (2,5)	3,46 dd (1;12)	2,30 dd (6;12)	4,28 m	5,24 m	1,36 d (6)	OAc : 2,05 : 2,24
39	a	4,09 m	3,42 s 3,46 s	4,88 m	2,60 m	3,05 d 3,25 d (4)	1,30 s 1,43 s	1,38 s 1,50 s	4,13 AB (2,5)	3,68 AB (2,5)	3,58 m	2,52 m	3,5 m		2,43 s 2,37 s	
44	a	4,05 d (1,5)	3,42 s	4,88 m (1,5;5)	2,58 dd (4;5)	3,05 dd (1;4)	1,38 s	1,38 s 1,45 s	3,53 AB (2,5)	3,82 AB (2,5)	3,96 dd (1,5;15)	2,63 dd (1,5;15)			2,20 t (1,5)	COOCH <sub>3</sub> : 3,72 s
45	a	3,82 d (1,5)	3,45 s	4,83 m	3,2 m	3,2 m	1,38 s	1,53 s 1,58 s	3,43 AB (2,5)	3,60 AB (2,5)	3,63 dd (1,5;15)	2,63 dd (1,5;15)			2,21 t	COOCH <sub>3</sub> : 3,69 s OCH <sub>3</sub> : 3,45 s

a Chloroform

b Chloroform/Trifluoressigsäure

Tabelle 10 Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren der Umwandlungsprodukte von Codendrin (46) und Capensin (56)

Verb.	Lsm.	C-2-H	C-3-H	C-4-H	C-5-H	C-7-H	C-9-H	C-10-H	C-11-H	C-12-H	C-14-H	C-16-H	C-17-H	C-18-H	Diverses
46	b	4,48 m	4,77 m	3,27 m (1,5)	3,23 d (1,5)	1,30 s	5,0 m	1,92 s	3,82 AB (2,5)	3,68 (2,5)	1,9 - 3,0 m	ca. 5,1 m	1,38 d (6,5)		
47	a	5,83 d (1,5)	4,85 m (1,5;4)	3,20 m (1,5)	3,16 d (1,5)	1,17 s	5,03 m 5,18 m	1,93 s	3,72 AB (2,5)	3,58 (2,5)	1,7 - 3,0 m	ca. 5,1 m	1,28 d (6,5)		OAc : 2,05; 2,18 s
48	a	5,28 d (3,5)	4,75 m	3,15 m		1,38 s	1,43 ; 1,60 s		3,55 s		1,7 - 3,0 m	4,95 m	1,27 d (6,5)		OAc : 2,07; 2,17 s
52	a		4,75 dd (1,5;4)	3,10 m (1,5)	3,37 d (1,5)	1,23 s	4,47 m 4,92 m	1,93 s	3,78 AB (2,5)	3,53 (2,5)	ca. 1,95 m		1,47 s		OCH <sub>3</sub> : 3,30 s
53	a*		4,74 dd (1,5;4)	ca. 3,3		1,33 s	4,47 m 4,89 m	1,93 s	3,73 AB (2,5)	3,39 (2,5)	ca. 1,95 m		1,48 s		OCH <sub>3</sub> : 3,35 s
54	a		4,86 dd (1,5;5)	3,66 m (1,5;4,5)	3,47 dd (1,5;4,5)	1,96 s	4,60 m 5,05 m	1,79 s	4,00 s		2,78 m		2,18 s		
56	b	4,07 d (1,5)	4,88 m (1,5;5)	2,57 m	3,04 dd (1,5;4)	1,41 s	3,37 s		3,80 AB (3)	3,15 (3)	3,93 AB 2,57 (5)				OCH <sub>3</sub> : 3,37 s
57	a	4,21 d (1,5)	4,95 m (1,5;5)	2,82 m	4,83 dd (1,5;4)	1,47 s	1,32 s	1,40 s	4,68 AB (3)	3,20 (3)	3,98 AB 2,80 (5)				OCH <sub>3</sub> : 3,40 s OAc : 2,27 s

a Chloroform

b Chloroform/Trifluoressigsäure

\* Detaillierte Angaben über die Spin-spin-Wechselwirkungen ergaben sich aus den Doppelresonanz-Experimenten.

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Die Aufnahme der IR-, UV- und NMR-Spektren erfolgte im instrumentalanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Simon.

Die Aufarbeitung grösserer Mengen Ausgangsmaterials besorgte Herr H. Grossmann.

Diesen Herren und ihren Mitarbeitern danke ich bestens für ihre Mithilfe.

Herrn PD Dr. J. Seibl schulde ich besonderen Dank für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren.

Herrn R. Glaus sei für technische Mithilfe bestens gedankt.

---

Mein herzlicher Dank gilt ferner

Herrn Dr. M. Biollaz,

für die Ueberlassung von Ausgangsmaterial und für zahlreiche freundschaftliche Ratschläge.

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Aus den Nüssen von *Hyenanche globosa* LAMBERT sind neben den bereits von M. Biollaz<sup>2,3)</sup> in diesem Laboratorium untersuchten C<sub>15</sub>-Bitterstoffen vier bisher unbekannte, kristalline Inhaltsstoffe isoliert worden, welche als Toxicodendrin (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>), Dendrotoxin (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>), Codendrin (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>) und Capensin (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>) bezeichnet wurden.
2. Aufgrund chemischer Abbaureaktionen und spektroskopischer Messungen wurden für diese Verbindungen die Strukturen (15), (37), (46) und (56) abgeleitet.
3. Toxicodendrin (15) konnte auf dem Weg über eine  $\alpha$ -Acyllactonumlagerung mit Dendrotoxin (37) strukturell verknüpft werden.
4. Die neuen Bitterstoffe weisen Kohlenstoffgerüste auf, die sich aus einem C<sub>15</sub>-Grundgerüst und einer zusätzlichen C<sub>3</sub>- oder C<sub>4</sub>-Einheit zusammensetzen. Im Lichte neuerer Arbeiten wird die Biogenese des C<sub>15</sub>-Anteils diskutiert. Ferner wird eine Hypothese über Herkunft und Mechanismus der Einführung der für diese Bitterstoffe charakteristischen zusätzlichen C<sub>3</sub>- bzw. C<sub>4</sub>-Fragmente erörtert.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) H. Conroy, J. Amer. chem. Soc. 79, 5550 (1957)
- 2) M. Biollaz, Diss. ETH No.3746 (1965)
- 3) M. Biollaz, D. Arigoni, Chimia, 18, 184 (1964)
- 4) F. Korte, H. Barkemeyer, I. Korte, Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, 17, 155 (1959)
- 5) B. M. Craven, Tetrahedron Letters, 1960, 21
- 6) B. M. Craven, Acta Cryst. 15, 387 (1962)
- 7) J. S. E. Holker, A. Robertson, J. H. Taylor, K. U. Holker, W. R. N. Williamson, J. Chem. Soc. 1958, 2987
- 8) S. N. Slater, J. chem. Soc. 1943, 50
- 9) T. Kariyone, T. Okuda, Bull. Inst. Chem. Res. (Kyoto), 31, 387 (1953)
- 10) B. M. Craven, Nature, 197, 1193 (1963)
- 11) M. F. Mackay, A. McL. Mathieson, Tetrahedron Letters, 1963, 1399
- 12) B. M. Craven, Acta Cryst. 17, 396 (1964)
- 13) T. Okuda, T. Yoshida, Tetrahedron Letters, 1964, 439
- 14) T. Okuda, T. Yoshida, Tetrahedron Letters, 1965, 4191
- 15) T. Okuda, Chem. Pharm. Bull. Jap. 9, 178 (1961)
- 16) R. Hodges, E. P. White, Tetrahedron Letters, 1964, 371
- 17) G. Jommi, F. Pelizzoni, C. Scolastico, Chim. è Ind. (Milano), 47, 406 (1965)
- 18) G. Jommi, P. Manitto, C. Scolastico, Chim. è Ind. (Milano), 47, 407 (1965)
- 19) Y. Inubushi, Y. Sasaki, Y. Tsuda, B. Yasui, T. Konita, J. Matsumoto, E. Katarao, J. Nakano, Tetrahedron, 12, 2007 (1964)
- 20) S. Yamamura, Y. Hirata, Tetrahedron Letters, 1964, 79
- 21) Y. Inubushi, E. Katarao, Y. Tsuda, B. Yasui, Chem. & Ind. 1964, 1689
- 22) Y. Inubushi, E. Katarao, Y. Tsuda, Chem. Pharm. Bull. Jap. 14, 668 (1966)
- 23) T. Okamoto, M. Natsume, T. Onaka, F. Uchimaru, M. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. Jap. 14, 676 (1966)
- 24) T. Okamoto, M. Natsume, T. Onaka, F. Uchimaru, M. Shimizu, Chem. Pharm. Bull. Jap. 14, 672 (1966)

- 25) Y. Inubushi, J. Nakano, Tetrahedron Letters, 1965, 2723
- 26) Y. Mazur, F. Sondheimer, Experientia, 16, 181 (1960)
- 27) F. Korte, H. Machleidt, Chem. Ber. 90, 2148 (1957)
- 28) D. Gagnaire, Bull. Soc. chim. France, 1963, 2623
- 29) R. E. Beyeler, G. Ourisson, J. org. Chemistry, 30, 2838 (1965)
- 30) J. Seibl, Helv. 50, 263 (1967)
- 31) G. Jommi, P. Manitto, F. Pelizzoni, C. Scolastico,  
Chim. è Ind. (Milano), 47, 1328 (1965)
- 32) A. Corbella, G. Jommi, C. Scolastico, Tetrahedron Letters,  
1966, 4819
- 33) F. Korte, K. H. Büchel, D. Scharf, A. Zschocke, Chem. Ber.  
92, 884 (1959)
- 34) F. Korte, K. H. Büchel, Angew. Chem. 71, 709 (1959)
- 35) M. Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11 (1959)
- 36) G. Jommi, F. Pelizzoni, C. Scolastico, Chim. è Ind. (Milano),  
47, 865 (1965)
- 37) H. Conroy, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3046 (1952)
- 38) L. Ruzicka, Experientia, 9, 357 (1953)
- 39) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, Helv. 38,  
1890 (1955)
- 40) L. Ruzicka, Proc. chem. Soc. 1959, 341
- 41) A. D. Cross, Quart. Rev. 13, 322 (1959)
- 42) P. Bollinger, Diss. ETH No. 3595 (1965)
- 43) V. Prelog, H. E. Smith, Helv. 42, 2624 (1959)
- 44) P. de Mayo, R. Robinson, E. Y. Spencer, R. E. White,  
Experientia, 18, 359 (1962)
- 45) P. de Mayo, R. E. Williams, Canad. J. Chem. 43, 1357 (1965)
- 46) P. de Mayo, R. E. Williams, J. Amer. chem. Soc. 87, 3275 (1965)
- 47) O. Moll, V. Herout, F. Sôrm, Tetrahedron Letters, 1965, 451
- 48) J. Goré, C. Djerassi, J. -M. Conia, Bull. Soc. chim. France,  
1967, 950
- 49) G. H. Büchi, S. H. Fairheller, P. de Mayo, R. E. Williams,  
Proc. chem. Soc. 1963, 214
- 50) M. Biollaz, D. Arigoni, unveröffentlichte Resultate.

- 51) I. L. Knunjanz, G. W. Tschelinzew, E. O. Ossentowa, C.R. Acad. Sci. URSS 1, 312 (1934)
- 52) D. A. Yeowell, H. Schmid, *Experientia*, 20, 250 (1964)
- 53) K. Bowden, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. 1946, 39

## LEBENS LAUF

Am 10. Dezember 1938 wurde ich in Langenthal geboren. Nachdem ich dort die Primar- und Sekundarschule durchlaufen hatte, trat ich in das Kantonale Gymnasium in Burgdorf ein, wo ich im Herbst 1958 die Maturitätsprüfung (Typus C) bestand. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und schloss mein Studium im Frühjahr 1963 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker ab. Seit dem April desselben Jahres arbeitete ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. D. Arigoni zur Hauptsache an der vorliegenden Promotionsarbeit. Dazwischen war ich während längerer Zeit im Militärdienst abwesend. Seit dem September 1965 war ich ausserdem als Assistent am organisch-chemischen Praktikum tätig.

Zürich, im April 1967

Beat Müller

**Seite Leer /  
Blank leaf**